

A propos d'une Méthode pour l'extraction
des éléments actifs des feuilles de
DIGITALIS PURPUREA

THÈSE

POUR

l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Nancy
(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue le 9^e Juillet 1925.

PAR

G. C. GUALDONI - Pharmacien

Laureat de l'École de Pharmacie de l'Université de Pavie (Italie)

Examineurs de la Thèse :

MM. BRUNTZ, *Président*

GRÉLOT

PASTUREAU

Juges.

MILAN

IMPRIMERIE SUPPI & DEL-DIN

1925



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547423_0067

A propos d'une Méthode pour l'extraction
des éléments actifs des feuilles de
DIGITALIS PURPUREA

THÈSE

POUR

l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Nancy
(Mention Pharmacie)



Présentée et soutenue le 9 Juillet 1925.

PAR

G. C. GUALDONI - Pharmacien

Laureat de l'École de Pharmacie de l'Université de Pavie (Italie)

Examineurs de la Thèse :

MM. BRUNTZ, *Président*

GRÉLOT

PASTUREAU

Juges.

MILAN

IMPRIMERIE SUPPI & DEL-DIN

1925

Doyen: M. BRUNTZ, *, ☼, I ☼, o ☼.

Assesseur: M. PASTUREAU, *, ☼.

PROFESSEURS :

MM. FAVREL, *, I ☼	Chimie organique.
DOURIS, ☼, ☼, ☼	Toxicologie et Analyse chimique.
SEYOT, *, ☼, I ☼, ☼	Histoire naturelle.
PASTUREAU, *, ☼	Pharmacie chimique.
GRÉLOT, *, I ☼, ☼	Pharmacie galénique.
BRUNTZ, *, ☼, I ☼, o ☼, ☼, ☼	Matière médicale.
LASSEUR, I ☼, ☼	Microbiologie.

AGRÉGÉ LIBRE :

M. GIRARDET, I ☼	Chimie et Toxicologie.
----------------------------	------------------------

CHARGÉS DE COURS :

MM. FAVREL, *, I ☼	Chimie minérale et Minéralogie.
PILLOT, I ☼	Physique.
BRUNTZ, *, ☼, I ☼, o ☼, ☼, ☼	Zoologie.
BUSQUET, I ☼	Pharmacodynamie.
DOURIS, *, ☼, ☼	Chimie biologique.
GRÉLOT, *, I ☼, ☼	Hydrologie.
VERNIER, I ☼	Hygiène.
RENARD, I ☼	Législation et Déontologie.

CHEFS DE TRAVAUX :

MM. CORDEBARD, ☼, ☼	Toxicologie, Chimie, Analyse chimique.
PILLOT, I ☼, chargé d. trav.	Physique.
GILLOT, I ☼	Pharmacie.
VERNIER, I ☼	Microbiologie et Parasitologie.
STEIMETZ, chargé d. trav.	Micrographie.

SECRÉTARIAT :

MM. BERTRAND, I ☼	Secrétaire.
F. LAMBERT DES CILLEULS, *, ☼, I ☼	Secrétaire honoraire.
ROVEL, I ☼	Secrétaire en disponibilité.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

BIEN AIMÉS

1925

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUNTZ

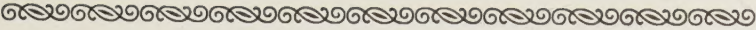
DOYEN DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE
UNIVERSITÉ DE NANCY

HOMMAGE RESPECTUEUX

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRÉLOT

PROFONDE RECONNAISSANCE



HISTORIQUE

C'est seulement dans les trente dernières années du XVIII^e siècle qu'on introduisit en thérapeutique la drogue miraculeuse, au sujet de laquelle d'innombrables discussions s'élevèrent de toute part, discussions qui ne sont pas encore apaisées, je veux dire : la Digitale pourpre; *Digitalis purpurea*.

Des louanges triomphales, des critiques absurdes lui furent adressées avec une exagération égale de part et d'autre.

Quoiqu'il en soit, le remède merveilleux et formidable, l'arme trop efficace prête à guérir, mais prête aussi à tuer s'implanta définitivement dans la pratique médicale.

Aucun autre agent thérapeutique ne passionna autant l'opinion des savants, aucun autre remède ne parut aussi digne d'étude aux cliniciens et aux pharmacologistes et la recherche scientifique s'exerça sur la digitale avec le plus d'application et d'intelligence possible.

« Son apparition, écrit Pierre Giacosa (1911), paraît confirmer les anciennes idées théologiques de la médecine galénique : A chaque maladie son remède ».

Il faut dire pourtant que la digitale n'a pas été immédiatement utilisée dans les maladies du cœur ; car, lors de sa découverte, on l'employa dans les hydropisies et les pneumonies ; on ignorait encore les relations qui existent entre la fonction cardiaque et les états hydropiques et fiévreux.

Mais, à mesure que l'on connaissait mieux la fonction et les maladies du cœur, l'expérience clinique et pharmacologique montrait de plus en plus que la digitale devait être ap-

pliquée au traitement des processus morbides de cet organe — et, l'on ne doit pas s'étonner si les différents chercheurs ont essayé d'en tirer le plus grand profit pratique en créant ainsi au cours des ans une nombreuse série de produits digitaliques qui ont envahi aujourd'hui la thérapeutique.

Dès les premiers temps, on constata que les feuilles de cette scrofulariacée étaient la partie la plus utile et la plus importante de la plante, qu'elles avaient une action bien marquée et pendant plus d'un demi siècle ce fut seulement sous forme d'infusion de feuilles que l'on en utilisa les précieux principes actifs.

De même que pour une quantité d'autres plantes cette forme aurait été la seule employée si l'on ne lui avait reproché en premier lieu l'inconstance dans les effets. On rechercha la cause de cette inconstance et l'on s'aperçut que les feuilles de la digitale, suivant le moment de la récolte, le terrain dans lequel elle avait poussé, les conditions climatiques de l'année, le temps plus ou moins long de leur conservation présentaient une action pharmacologique et thérapeutique très variable; on constata de plus, grâce aux progrès de la chimie, que cette variation dépendait de teneurs différentes en principes actifs.

Des recherches très approfondies (Patta 1913) permirent de conclure qu'il y a dans les feuilles de la digitale diverses oxydases qui, pendant la dessiccation, modifient plus ou moins profondément leur composition chimique et qui exercent particulièrement leur influence sur le glucoside le plus important par son efficacité thérapeutique.

Des expériences comparatives sur les mêmes feuilles, à un an d'intervalle, ont confirmé cette variabilité dans l'action pharmacologique.

A. Holste (1911) a effectué des expériences avec des feuilles de digitale, qui avaient été titrées pharmacologiquement une année auparavant par Schmiedeberg. Il a cherché à établir quelle était la quantité minimum de strophantine capable de provoquer l'arrêt systolique du cœur dans le même intervalle de temps que 1cm³ d'infusion à 1% de ces feuilles.

Je transcris les résultats de Schmiedeberg et de Holste; par leur comparaison, on constate une diminution évidente dans leur activité.

Schmiedeberg nous donne les résultats suivants:

Echantillon A	1 cm ³ d'infusion équivaut à m.mg. 0,071 de stro- phantine.
» B	1 cm ³ d'infusion équivaut à m.mg. 0,042 de stro- phantine.

tandis que Holste nous indique les chiffres suivants:

Echantillon A	1 cm ³ d'infusion équivaut à m.mgr. 0,0243 de stro- phantine.
» B	1 cm ³ d'infusion équivaut à m.mgr. 0,019 de stro- phantine.

Il est bon de noter que la strophanthine qu'ont employée ces grands expérimentateurs avait la même origine dans les deux cas.

Stahler (1896) lui aussi, dans une de ses notes, confirme par de nombreuses expériences les altérations profondes que le temps écoulé produit dans la composition chimique des différents principes actifs de la digitale et par conséquent, la variation de l'activité thérapeutique de cette drogue.

Si on se représente de plus que, outre les inconvénients que nous venons d'exposer, il s'ajoute pendant la préparation de l'infusion une décomposition possible des glucosides avec formation de principes inertes ou même, dans des conditions peu connues, de principes violemment toxiques, on comprend mieux encore, que l'emploi de cette préparation galénique ait donné l'occasion aux praticiens de noter des inconvénients très graves que l'on peut résumer en une intensité variable des effets thérapeutiques de l'infusion.

L'infusion de poudre de digitale présente encore d'autres inconvénients. Löwy (1906) a montré par des expériences que, exposée à l'air, elle peut en 24 heures perdre la moitié de sa valeur. Ce fait paraît résulter très probable-

ment de l'acidité produite par les acides organiques qui se trouvent dans l'infusion et qui ne sont pas encore bien déterminés. En effet, si on ajoute à une infusion de digitale, l'acide chlorhydrique à la même concentration que celle à laquelle il se trouve dans le suc gastrique, cette infusion perd une partie importante de son activité et c'est pourquoi Foke en 1907, conseillait d'ajouter gr. 0,01 de carbonate de soude pour 100 gr. d'infusion, quantité nécessaire pour neutraliser les acides contenus dans 1 gramme de poudre de la drogue.

Stepp (1907), par contre, affirme que l'on peut conserver l'infusion de digitale en ajoutant 25 gouttes de chloroforme à 150-200 gr. de colature.

Mais surtout les inconvénients les plus graves et qui étonnaient autrefois les praticiens, consistent en nausées, vomissements et diarrhée, qui surviennent chez les malades soumis à un traitement par ce médicament. Les praticiens constatent même chez les malades qui prennent de l'infusion de digitale de véritables phénomènes d'intoxication. Cet inconvénient grave résulte du fait que, par l'administration répétée à petites doses de ce remède, on se trouve tout à coup en présence des mêmes symptômes que par l'administration d'une seule dose trop forte. Il est clair que je fais ici allusion aux caractères d'*intolérance* et d'*accumulation* que l'on a universellement reconnus à ce médicament.

* * *

En présence du manque de constance des feuilles en teneur en principes actifs, des altérations auxquelles l'infusion ordinaire est sujette et des graves inconvénients que constituent l'accumulation et l'intolérance il était bien naturel pour les chimistes et les pharmacologistes (tout en n'oubliant pas les avantages que peut présenter la digitale dans les maladies du cœur) de diriger leurs efforts vers

l'obtention d'un remède qui répondit avec précision aux desiderata suivants :

1.) être constitué par un ou plusieurs principes actifs myocinétiques de la drogue, être dosable avec exactitude et avoir une action toujours semblable et constante ;

2.) être privé de toute substance extractive autre capable de produire des phénomènes d'intolérance ;

3.) avoir une action thérapeutique rapide afin d'éviter le danger d'un état latent qui risque de se produire avec l'infusion, qui ne manifeste son action qu'au bout d'un temps assez long et même parfois après 48 heures ;

4.) être susceptible d'être utilisé même par voie hypodermique.

Les premiers qui s'occupèrent de ce problème important furent des Français : Homolle et Quévenne (1845) qui réussirent, en 1844, à extraire des feuilles de la digitale un principe amorphe qu'ils appelèrent digitaline.

Plus tard Nativelle, en 1869, en suivant les traces des auteurs précédents, mais en modifiant et en perfectionnant la méthode d'extraction réussit à isoler une substance, non pas amorphe, mais cristallisée et chimiquement définie, qu'il appela Digitaline cristallisée.

Il faut d'ailleurs préciser immédiatement que les chercheurs précédents ne niaient pas la présence d'autres principes dans les feuilles de digitale tout en prétendant que celui qu'ils isolaient avait la plus grande importance au point de vue pharmacologique.

Les choses en étaient là quand Schmiedeberg (1875) publia un mémoire dans lequel il voulait démontrer qu'il y avait dans la digitale 4 principes actifs différents à savoir :

la digitaline : substance insoluble dans l'eau et qui est pondérante dans la digitaline de Homolle ;

la digitaléine : principe soluble dans l'eau ;

la digitoxine: principe insoluble dans l'eau et prépondérant dans la digitaline de Nativelle;

la digitonine: substance de nature saponinique et sans action thérapeutique.

A partir de ce moment on entre dans une période de confusion parce que l'on adopte des noms différents pour des produits identiques, de sorte qu'on en arrive à créer, comme dit Piccinini (1914) une synonymie tout à fait déplorable, au point que dans les annales de la maison Merck on cite tous les produits que l'on tire de la digitale au nombre de 109 alors que 80 et même plus sans doute ne sont en réalité que des synonymes.

Schmiedeberg, dans son mémoire déjà cité ci-dessus, commence par affirmer que la digitaline Nativelle n'est pas une substance pure et chimiquement définie et que son action thérapeutique ne dépend que de sa teneur variable en digitoxine.

Il affirme ensuite avoir extrait de la digitale un principe qu'il appelle digitaline qu'il prétend chimiquement défini et qui n'a rien de commun avec les digitalines françaises.

Comme si ces affirmations de Schmiedeberg n'étaient pas suffisantes et, pourrait-on presque croire, en vue d'aggraver les esprits, Kiliani apporte aussi sa contribution et en continuant l'étude de cette digitaline de Schmiedeberg il affirme qu'il a isolé, de la digitale le vrai principe chimiquement défini et il n'hésite pas à l'appeler: *digitalinum verum* (1893) avec l'intention évidente d'accuser les digitalines françaises d'être fausses.

Nous voyons tout de suite par ce bref exposé que les discussions pendant cette période manquèrent de sérénité et que chaque auteur lançait des affirmations passionnées et peu équitables au point de vue scientifique. En un mot, du côté allemand, elles sont sous l'influence d'un nationalisme déplorable au point de faire dire à Giacosa (1911): « On dirait que la plante qu'on recueille en abondance et dans

d'excellentes conditions dans les régions mêmes où se déroula la guerre franco-allemande de 1870 et qui passèrent de la souveraineté d'un peuple à l'autre, ait éveillé dans les âmes des savants des sentiments analogues à ceux que produisait le territoire lui-même et que les Allemands aient voulu germaniser la digitale comme ils voulurent germaniser la région des Vosges où elle croît. »

Il serait trop long de suivre les phases de cette discussion; tandis que les Français continuaient à affirmer qu'ils avaient la priorité pour avoir tiré de la digitale le véritable et le principal élément actif chimiquement défini et à l'état pur (la digitaline cristallisée) Kiliani au contraire revendiquait pour Schmiedeberg cette priorité de découverte et dans la *Chemische Zeitung* (1897) affirmait hautement que Schmiedeberg avait été le premier à isoler une individualité chimique de la digitale et qu'il était donc parfaitement dans son droit en lui assignant un nouveau nom. Et même il allait plus loin en affirmant à l'aide de données analytiques que la digitaline française n'était pas un corps chimiquement défini, mais un mélange de composition et d'action assez variables.

En suivant impartialement cette lutte, nous constatons que, à mesure que les auteurs français resserrent le cercle de leur offensive par des raisons scientifiques et des données analytiques en opposition avec celles des Allemands, les principaux auteurs allemands montrent de l'hésitation et commencent à battre en retraite jusqu'à ce que, en 1898, Kiliani lui-même, par une note dans le *Journal de la Société Chimique de Berlin* (1898), déclare qu'il n'est pas très sûr de la formule de la digitoxine à laquelle il attribuait la formule probable $C^{34} H^{54} O^{11}$ et en même temps, qu'il a des doutes sur la formule de la digitaline cristallisée française à laquelle il attribue la formule probable $C^{35} H^{56} O^{14}$.

Nous voyons alors qu'un doute bien fondé trouble la conscience des savants allemands qui les porte à se demander si la digitaline cristallisée française et la digitoxine ne sont pas deux produits identiques; en effet, le toxigénone

que Kiliani lui-même obtient par oxydation de l'anhydrodigitoxine s'obtient aussi en oxydant la digitaligénine, produit de dérivation (avec le digitalose et un glucose) de la digitaline cristallisée française.

Kiliani vers la fin de sa note mentionnée ci-dessus, publiée à une année d'intervalle d'une note précédente dans laquelle il soutenait qu'il n'y avait aucune identité entre les deux substances et revendiquait pour Schmiedeberg, comme nous l'avons vu, la découverte du premier principe défini de la digitale, conclut au contraire en affirmant que la digitaline Nativelle est une individualité chimique et avoue que ses suppositions précédentes n'étaient pas fondées.

Quiconque aurait le désir de connaître les raisons et les données scientifiques exposées par Kiliani qui l'amènent à cette conclusion stupéfiante n'aura qu'à relire la note originale de cet auteur que je crois inutile de résumer étant donné le but de ce travail.

Ce qu'il y a d'intéressant à constater, c'est que la publication de cette note, comme dit Giacosa, « permettait de clore une discussion très pénible qui a laissé derrière elle une traînée d'animosité inutile et qui pendant longtemps a embrouillé une question de nature déjà très ardue. »

La pharmacopée française consacre alors officiellement l'identité des deux corps en inscrivant comme synonyme de digitaline cristallisée le terme digitoxine.



CHAPITRE I^{er}

La Digitale — Son action pharmacologique et thérapeutique — Ses préparations pharmaceutiques. — Digitalines du commerce.

..Digitalis purpurea L. ou Digitale pourpre est une belle plante spontanée de presque toutes les régions boisées de la France.

En Italie, elle a presque disparu de la plupart des lieux montagneux et humides de la zone septentrionale où elle était spontanée.

Elle est cultivée dans un but médicinal dans la Brianza, à Brunate et à Civiglio; elle se trouve en abondance en Sardaigne, dans les bois de Ortobono, au-dessus de Nuoro.

On emploie pour les préparations pharmaceutiques les feuilles privées de leur pédoncule, cueillies pendant la deuxième année de végétation à l'époque de la floraison.

Malgré tous les produits spécialisés et les digitalines offertes dans le commerce, les formes galéniques suivantes sont toujours employées, et même quelquefois préférées en thérapeutique:

Codex 1908 - Poudre — à la dose de gr. 0,20 — 1 gr. par jour en petits paquets.

Codex 1884 - Extrait aqueux — à la dose de 0,gr10-0,15 en pilules ou en potions (1 gr. correspond à 4 gr. de feuilles).

Codex 1908 - Extrait alcoolique — à la dose de gr. 0,10-0,19 en pilules ou en potions (1 gr. correspond à 3,gr33 de feuilles).

U. S. Ph. - Extrait fluide — à la dose de gr. 0,05-0,50 dissous dans l'eau ou en potions (1 gr. correspond à 1 gr. de feuilles).

Codex 1884 - Teinture alcoolique au 1/5^e de V à XX gouttes jusqu'à 5 gr. par jour.

Codex 1884 - Teinture étherée de X à L gouttes.

Codex 1908 - Vin de Trousseau de 10 gr. à 60 gr.

Dans la plupart des cas cependant on emploie les feuilles de digitale sous forme d'infusion ou de macération à la dose de 1 gr. à 1 gr. 50 pour cent grammes d'eau.

Une dose plus élevée par 24 heures serait d'une efficacité douteuse et très dangereuse.

Incompatibilités.

Sels de fer, d'argent, de plomb, tisanes astringentes.

Action pharmacologique.

Le cœur de grenouille, d'après les recherches les plus récentes spécialement de Bohn, Koppe etc., augmente de volume sous l'action des principes actifs de la digitale; le volume de l'ondée sanguine augmente, de sorte que, à chaque contraction cardiaque, une quantité de sang supérieure à la quantité normale est expuisee sans qu'il y ait de changement dans la force absolue ou capacité de travail du cœur. Puis, les contractions deviennent rapidement irrégulières, péristaltiques, parce que le ventricule n'est pas uniformément atteint dans toutes ses parties par le poison. Ensuite cette forme singulière de contractions cesse par un arrêt systolique du ventricule auquel succède bientôt l'arrêt des oreillettes.

Chez la grenouille, les principes actifs de la digitale agissent sur le muscle cardiaque ainsi que F. Frank l'a démontré (1881).

Chez les mammifères au contraire l'action de la digitale est plutôt nerveuse. Par l'administration aux animaux de petites doses de préparations digitaliques, on observe un ralentissement du pouls, dû exclusivement à l'excitation du centre du vague. Cela est démontré par le fait que si ce centre est paralysé par l'atropine le ralentissement fait défaut.

De même que chez la grenouille, la digitale agit chez les mammifères en augmentant la diastole et en rendant la systole plus forte. Elle exerce aussi une action sur les

vaisseaux sanguins et la pression artérielle. Elle ne semble pas avoir d'action directe sur le système nerveux central. Koppe par des expériences avec les glucosides purs de la drogue a pu éliminer cette action directe.

Chez l'homme sain et chez les animaux, d'après la plupart des auteurs, la digitale n'augmente pas la sécrétion de l'urine; on peut même observer surtout après l'administration de fortes doses, comme l'ont montré plusieurs cas d'empoisonnement, une diminution de la sécrétion urinaire et même de l'anurie pendant plusieurs jours.

Dans les états hydropiques au contraire et spécialement dans les maladies du cœur, le remède a une action diurétique plus ou moins forte par suite de l'élévation de la pression artérielle.

Usage thérapeutique.

La digitale s'emploie donc en thérapeutique principalement comme régulateur et renforteur de l'activité cardiaque parce qu'elle élève la pression sanguine. Par là elle compense les défauts de circulation dans plusieurs maladies de cœur spécialement dans les vices valvulaires où l'on peut difficilement la remplacer par un autre remède.

Pour ce qui concerne les indications et contre-indications spéciales de la digitale, cela sort des limites de mon travail et il n'y a qu'à se reporter aux traités de clinique médicale.

A la suite des progrès et des développements de la chimie appliquée à la pharmacologie, on a introduit en thérapeutique, comme nous l'avons vu dans l'histoire, plusieurs substances qu'on appela digitalines, qui se différencient par leur origine et leur mode de préparation. Elles eurent pour but, je le répète, de remplacer pharmacologiquement la drogue en éliminant les substances étrangères et en supprimant les inconvénients d'intolérance et d'accumulation dont nous avons déjà fait mention.

La composition des différentes digitalines du commer-

ce varie suivant le mode de préparation et le matériel employé, ce qui fait varier aussi leurs propriétés physiques, chimiques et physiologiques.

Les principales que l'on trouve dans le commerce et que l'on emploie sont :

La Digitaline Homolle et Quévenne,
La Digitaline Nativelle,
Le Digitalinum verum Kiliani,
La Digitaline pure poudre allemande Merck,
La Digitaline pure amorphe Merck,
La Digitoxine Merck.

La Digitaline Homolle et Quévenne :

Découverte, comme nous l'avons vu en 1844 par Homolle médecin et Quévenne pharmacien tous deux de Paris, elle valut à ses auteurs le Prix de la Société de Pharmacie, qui n'avait jamais été attribué.

Les auteurs, dans un long rapport qu'ils publièrent, plusieurs années après leur découverte, dans les Arch. de Physiologie, Thérap. et Hyg. (1854), concluent :

« La Digitaline l'emporte sur la digitale en ce qu'elle est *fixe* dans sa composition et qu'elle est moins sujette à produire des vomissements. »

Elle se présente en écailles d'un blanc jaunâtre d'odeur aromatique caractéristique et d'un goût amer.

Elle fond à 100° environ et se décompose vers 200°.

Elle se dissout dans 2000 parties d'eau froide et 1000 parties d'eau bouillante.

Soluble dans l'alcool à 90° et dans le chloroforme.

Presque insoluble dans l'éther.

L'acide sulfurique concentré donne une solution brune, puis rouge et enfin rouge carmin.

L'acide chlorhydrique concentré donne une solution d'abord jaune et ensuite vert émeraude.

Digitaline Nativelle.

Découverte en 1869, par le pharmacien Nativelle de Paris qui démontra que la Digitaline de Homolle et Quévenne n'était pas un corps chimiquement défini, mais un mélange de trois substances différentes: la Digitaline cristallisée insoluble dans l'eau, la Digitaléine soluble dans l'eau et la Digitine, substance cristallisée, mais inactive.

La Digitaline Nativelle cristallise en aiguilles fines, blanches, luisantes, groupées, à réaction neutre, inodores; elle a un goût d'abord amer, puis qui rappelle celui de la plante.

Très peu soluble dans l'eau même bouillante, insoluble dans l'éther et la benzine.

Soluble dans l'alcool à 90° dans la proportion de 1 partie pour 12 à 15 parties d'alcool et 6 parties d'alcool bouillant.

Très soluble dans le chloroforme.

Se dissout dans l'acide sulfurique en donnant une coloration verte qui vire au rouge par les vapeurs de brome.

Se dissout dans l'acide nitrique sans coloration immédiate et en donnant une coloration jaunâtre au bout de quelque temps.

Se dissout dans l'acide chlorhydrique, en donnant une solution jaune verte qui vire au vert émeraude.

Digitalinum verum Kiliani.

Se présente sous forme d'une poudre amorphe blanche extraite des graines et non des feuilles de digitale, d'un goût légèrement amer, qui se gonfle sous l'action de l'eau et s'y dissout dans la proportion de 1 pour 1000.

Soluble dans 100 parties d'alcool à 50°;

Les solutions forment de l'écume par agitation.

Presque insoluble dans l'éther et le chloroforme.

Se dissout dans l'alcool absolu bouillant qui après refroidissement laisse déposer une boue abondante de petits cristaux.

Se dissout dans l'acide sulfurique pur concentré avec une coloration jaune qui vire rapidement au rouge. En ajoutant à la solution encore jaune une goutte d'eau de brome ou d'acide nitrique ou de solution étendue de perchlorure de fer on obtient une belle couleur rouge cerise qui vire rapidement au rouge bleu.

Avec le réactif Keller-Kiliani, elle donne un bel anneau violet rougeâtre persistant.

Digitaline pure poudre allemande Merck.

Poudre légèrement blanc jaunâtre — très soluble dans l'eau. — Quand on l'y projette elle se coagule comme la gomme et produit de la mousse.

Elle donne les réactions des quatre glucosides de la digitale, mais surtout celles de la digitaline amorphe et de la digitaléine.

Digitaline pure amorphe Merck.

Elle est constituée par une poudre amorphe amère d'odeur aromatique, de couleur jaunâtre. Ses solutions sont aussi colorées en jaune;

peu soluble dans l'eau;

soluble dans l'alcool et le chloroforme.

Piccinini n'hésite pas à déclarer la haute valeur de ce produit parce qu'il a remarqué que par la réaction de Keller Kiliani on obtient une coloration rouge cerise beaucoup plus intense que celle qu'on obtient par la digitaline pure poudre. En outre les bords supérieurs de l'anneau brun qui se forme à la surface de séparation des deux liquides se colorent bientôt en vert clair; puis cette coloration envahit peu à peu toute la couche supérieure du liquide en devenant plus intense jusqu'au vert bouteille.

La réaction de Lafon, elle aussi est positive.

Digitoxine Merck.

Ainsi que nous l'avons vu elle semble correspondre rigoureusement à la Digitaline cristallisée Nativelle et il n'y aurait de différence que dans le nom.

Piccinini a examiné des échantillons de 1907, 1910, 1913 et conclut en affirmant avoir toujours trouvé le glucoside pur.

La réaction de Keller Kiliani et celle de Lafon réussirent toujours parfaitement.

Posologie des Digitalines du commerce.

Digitaline Homolle et Quévenne:

en granules à la dose de gr. 0,00025;
jusque gr. 0,002 par jour;
peut être aussi administrée en sirop.

Digitaline Nativelle:

se prend par la bouche ou par injections ou par lavements
à la dose de 1/4 de milligramme (comme la digitoxine).

Digitaline pure poudre allemande:

La dose habituelle est de 6 milligrammes par dose et jusqu'à
20 milligrammes par jour.

Digitaline pure amorphe Merck:

Habituellement millig. 0,25 par dose;
jusque millig. 1,5 par jour.
En granules, tablettes ou cachets rigoureusement dosés.
Ces deux dernières peuvent être administrées en solutions,
la première aqueuse, la seconde hydroalcoolique soit par la
bouche soit en injections hypodermiques.

Digitalinum verum Kiliani:

Se prescrit généralement en petits granules dosés à 1/4 de milligramme.

Digitoxine :

Se prescrit aussi bien par voie buccale que par voie hypodermique aux doses maxima de 1/4 de milligramme par dose, et de 1/2 milligramme par jour; peut aussi être administrée par lavement.

En ce qui concerne la question si agitée de la digitoxine et de la digitaline cristallisée au point de vue des effets pratiques et des responsabilités, Piccinini s'exprime ainsi :

« Le pharmacien peut et doit avoir dans son officine le glucoside le plus actif de la digitale: la digitoxine qui sera représentée: si elle est d'origine allemande par la digitoxine Merck, et si elle est d'origine française, par la digitaline cristallisée Nativelle.

« En tout cas, le pharmacien s'assurera de la valeur du remède en recherchant les caractères de solubilité et en essayant les réactions colorées.

« Par conséquent, le pharmacien peut et doit, si le médecin le lui demande, faire les deux préparations inscrites à la Pharmacopée française. »

Je crois alors utile d'indiquer ces deux préparations officielles :

Solution de digitaline cristallisée à 1 pour 1000.

Digitaline cristallisée	.	.	.	.	.	.	1 gr.
Alcool à 95°	.	.	.	.	.	.	460 gr.
Glycérine (d = 1,252)	.	.	.	.	.	.	400 gr.
Eau distillée q. s. pour	.	.	.	.	.	.	1000 gr.
L gouttes de ce soluté mesurées avec un compte-gouttes normal présent 1 gramme et représentent 1 milligramme de digitaline.							

Solution de digitaline cristallisée à 1 pour 1000.

Digitaline cristallisée	.	.	.	.	.	.	0,10 gr.
Sucre de lait pulvérisé	.	.	.	.	.	.	9,65 gr.
Carmin	.	.	.	.	.	.	0,25 gr.

Dans ces vingt dernières années on a lancé sur le marché chimique-pharmaceutique et offert à la thérapeutique beaucoup de préparations digitaliques qu'on peut classer dans la catégorie des spécialités.

Nous devons d'ailleurs reconnaître que chacune d'entre elles est accompagnée d'études scientifiques très dignes d'attention; mais ce n'est pas ici mon rôle de les discuter l'une après l'autre pour en faire ressortir les qualités et les défauts.

Toutefois, pour compléter ce chapitre, il me semble intéressant de toute façon de transcrire d'après la publication de Piccinini un tableau de toutes ces spécialités avec l'indication respective des noms des fabricants.

Quiconque y aurait intérêt pourrait s'adresser directement aux fabricants pour avoir la littérature et les monographies.

TABLEAU CHRONOLOGIQUE

des produits pharmaceutiques se rapportant à la digitale

N.	Date de Vente	Nom de la Préparation	Forme	Fabricants et Lieu de fabrication
1	1899	Digitale Golaz	s., f.	La Zyma Aigle (Suisse)
2	1903	Digitale Caesar Loretz	pol., c.	Caesar Loretz à Halle
3	1904	Digalén (Cloetta)	s. c. f.	Hoffmann - la Roche à Bâle (Suisse) et Grenzach (Allemagne)
4	1905	Digitalysatum Bürger	s., f.	Joh. Bürger, Wernig. (Allemagne)
5	1906	Digitalone	s., f.	Parke-Davis, Londres
6	1908	Digipuratum Knoll	c. m. pol. s.	Knoll & C.
7	1910	Digistrophan	d.	Goedecke & C., Leipzig
8	1911	Digitale Winckel	d.	— —
9	»	Gelina-Digitalis (Herz)	d.	doct. Stohr, Vienne
10	»	Digityl (Kantorowicz)	s.	Tellus, Berlin
11	»	Geloduratum-Digitalis	d.	G. Pohl; Schoenb. - Danzig
12	1912	Digipuren B. M. C.	s., f.	Belloni-Muraro, Milan
13	»	Digifolina Ciba	c. pss. f. pol.	Industria Chimica - Bâle
14	»	Degrasin-Digitalis	d.	Freund - Redlich, Berlin
15	1913	Digitossina Magver	s. f.	Istituto Magver, Naples
16	»	Adigan	d., s.	S. Richter Chem-Fabrik
17	»	Digipan (Dott. Haas)	f., d.	— —
18	»	Digimorval	c. m.	— —
19	1914	Digipoten	c. m.	Produit américain
20	»	Gitalina (Kraft-Kobert)	—	— —

Abréviations : - g. = granules ; c. pss. = comprimés très petits ; c. m. = comprimés de moyenne grandeur ; d. = discoïdes c'est à dire fortement biconvexes et assez gros ; f. = fioles pour injections ; pol. = poudre c'est-à-dire un mélange dosé du produit avec lactose ; s. = solution à prendre par gouttes par voie buccale.



CHAPITRE II.

Études sur les constituants chimiques ou glucosides de *Digitalis purpurea*.

Dans le chapitre précédent nous avons décrit les caractéristiques physico-chimiques et pharmacologiques des six principaux éléments actifs de la digitale, qui sont utilisés en thérapeutique.

Dans ce chapitre, je résumerai, d'après les publications de ceux qui ont travaillé sur cet important sujet, sous une forme synthétique et claire toutes les études faites au point de vue chimique sur les feuilles de la digitale.

a)

Nous avons vu dans l'historique qu'après une discussion de dix années, on est finalement arrivé à la conclusion que *digitaline cristallisée* et *digitoxine* sont deux produits identiques et que les deux mots sont de véritables synonymes; en outre la plupart des pharmacologues sont d'accord pour considérer la digitoxine (et par conséquent la digitaline cristallisée) comme le glucoside le plus important parmi ceux qui existent dans la drogue.

Sa formule, désormais établie et que tout le monde accepte est $C^{34} H^{54} O^{11}$; son point de fusion 252° .

En traitant une partie de *digitoxine* au bain-marie bouillant pendant 15 minutes avec 10 parties d'un mélange préparé à l'avance de 100 cc. d'alcool à 50° et d'un cc.

d'acide chlorhydrique de densité 1,19, elle se décompose en *Digitogénine* ($C^{22} H^{32} O^4$ suivant Kiliani) et en *digitoxose* ($C^6 H^{12} O^4$).

Voilà, suivant Kiliani, comment aurait lieu cette décomposition :



LA DIGITOGÉNINE constituerait environ 41% de la digitoxine; elle se présente sous forme de cristaux incolores fondant à 230° et possède aussi une action physiologique, tandis que, après avoir été chauffée avec une solution alcoolique à 2% d'acide chlorhydrique, elle donne un produit isomère inactif. Sous l'action d'un mélange à parties égales d'alcool et d'acide nitrique fumant, la *digitogénine* se transforme en *anhydro-digitoxigénine* $C^{22} H^{30} O^3$ (Kiliani), qui cristallise en prismes incolores.

Traitée au contraire par le mélange oxydant chromo-acétique, elle donne une substance pure cristallisée de formule brute $C^{19} H^{26} O^4$, fondant à 125°, mais qui est dépourvue d'action physiologique.

Chauffée avec une solution alcoolique de soude caustique, elle se transforme en sel sodique de l'acide dixgéninique $C^{22} H^{34} O^5$ (Kiliani), qui, oxydé à son tour par du permanganate de potassium, donne un *produit amorphe*.

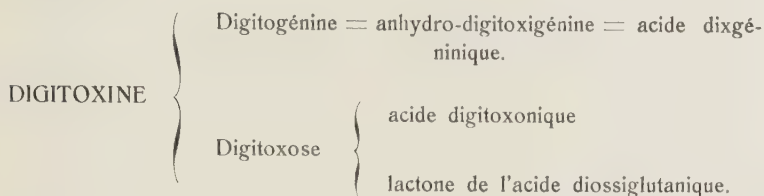
LE DIGITOXOSE, se présente en beaux cristaux tabulaires, fondant à 101°, qui avec une solution acéto-sulfurique de fer donnent une coloration bleue.

Soumis à l'action des vapeurs de brome, le digitoxose se transforme en acide *digitoxonique*, $C^6 H^{12} O^5$, très soluble dans l'eau.

En l'oxydant au contraire avec de l'acide nitrique fumant, et à la température de 0°, on obtient une lactone de l'acide diosiglutanique, fondant à 120°, et ayant la formule suivante $C^5 H^6 O^5$.

Pour plus de clarté je résume schématiquement les

données que l'on possède sur la décomposition de la digitoxine.



D'après Cloetta, la *digitoxine* chauffée dans le vide absolu se sublime en donnant une substance pharmacologiquement inactive $\text{C}^8 \text{H}^{14} \text{O}^4$, et un résidu fixe le *digitan* $\text{C}^{36} \text{H}^{56} \text{O}^{10}$, qui a la même action pharmacologique que la digitoxine et qui fond de 142° à 153° .

Et, toujours d'après Cloetta, le digitan est formé par dissociation des acides en une molécule de *digitoxigénine* et 2 molécules de *digitoxose*.

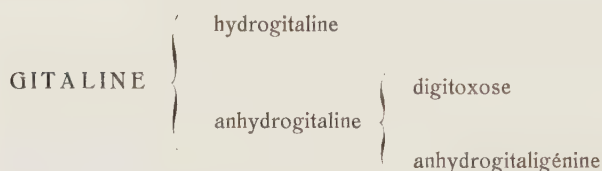
b) Gitaline ou Pseudodigitoxine.

Sous cette dénomination Kraft (1912) désigne un glucoside des feuilles de la digitale, soluble dans l'eau, de formule $\text{C}^{28} \text{H}^{48} \text{O}^{10}$; c'est une poudre blanche amorphe avec un point de fusion de $150-155^\circ$, soluble dans l'eau dans la proportion de 1 : 600; soluble dans le chloroforme. Elle est levogyre. En dissolvant une partie de Gitaline dans une partie et demie d'alcool absolu et en ajoutant les $3/4$ d'une partie d'eau, ce glucoside se précipite au bout de quelques minutes sous forme d'une boue cristalline de *Hydrogitaline* $\text{C}^{28} \text{H}^{48} \text{O}^{10} + 4 \text{H}^2 \text{O}$, substance fort instable qui se transforme sous l'effet d'une agitation prolongée avec de l'eau et du chloroforme en *Anhydrogitaline*, cristaux très fins qui fondent à 255° , complètement insolubles dans l'eau.

L'*Anhydrogitaline* à son tour, chauffée avec de l'acide chlorhydrique alcoolique, s'hydrolyse avec formation de digitoxose et d'anhydrogitaligénine.

D'après Kiliani cependant la *Gitiline* est un mélange de formule $C^{33} H^{52} O^{12}$ contenant l'anhydrogitaline: toutes les deux, traitées par de l'acide sulfurique contenant de l'oxyde de fer, donnent une coloration violette.

Je résume comme pour la digitoxine sous une forme schématique.



c) Gitines et Digin.

Un autre glucoside que Kraft tire des feuilles de la digitale à l'aide d'une solution hydroalcoolique est appelé *Gitine*: il montre beaucoup d'affinité avec la digitonine et se décompose lentement par l'acide chlorhydrique alcoolique en galactose et digitogénine.

Trambach (1912) dit avoir isolé des feuilles de la digitale un autre glucoside qu'il appelle *Digin*, mais que l'on a démontré être fort semblable à la *Gitine*.

d) Digitonine.

La Digitonine, suivant la méthode de préparation, peut être amorphe et par conséquent anhydre avec la formule suivante $C^{54} H^{92} O^{28}$, ou bien cristallisée (et par conséquent hydratée) avec cette autre formule: $C^{54} H^{92} O^{28} + 5 H^2 O$. La première est soluble dans l'eau, la deuxième au contraire insoluble.

Toutes les deux sont solubles dans l'alcool à 50°.

Elle se dissout dans l'acide sulfurique en donnant une coloration rouge qui ne se modifie pas par l'addition d'eau de brome; elle se dissout dans l'acide chlorhydrique sans aucune coloration, mais, cette solution abandonnée long-

temps à elle-même, ou chauffée, prend une coloration jaune qui vire rapidement au violet-rouge.

Les solutions de digitonine sont destroyres.

Elle fond à 225° et à cette température elle commence à se décomposer.

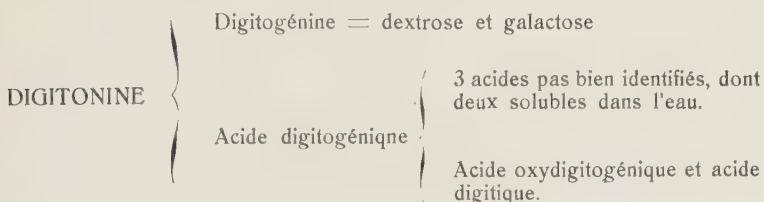
Chauffée en solution alcoolique avec de l'acide chlorhydrique, elle se décompose en *digitogénine* et en *dextrose* et *galactose*.

Oxydée par l'acide chromique en solution acétique, elle se transforme en *acide digitogénique*, produit cristallisable et fusible à 155°.

L'acide *digitogénique* oxydé à son tour par le mélange chromo-acétique, fournit un acide fondant à 215-216° et deux nouveaux acides facilement solubles dans l'eau.

Oxydé au contraire par le permanganate de potassium, il se transforme en acide *oxydigitogénique* $C^{28} H^{42} O^9$, dont le point de fusion est 275, et acide *digitique* $C^{28} H^{42} O^{11}$, tous les deux cristallisables.

Je résume comme précédemment sous forme schématique les produits de décomposition de la *Digitonine*:



e) Gitonine.

Elle a la formule suivante: $C^{49} H^{30} O^{23} + 7 H^{20}$ et serait un des composants de la digitonine.

Elle cristallise dans l'alcool méthylique à 60% bouillant, sous forme de petits cylindres groupés qui jaunissent à 255° et se décomposent à 272°. Elle est levogyre.

Chauffée avec 10 parties d'un mélange de 8 parties d'alcool à 85° et deux parties d'acide sulfurique concentré,

elle subit une décomposition en *Galactose* et en *Gitogénine* ($C^{26} H^{42} O^4$).

Oxydée avec le mélange chromo-acétique, la gitogénine donne de l'acide *gitogénique*, qui fournit à son tour un acide de la composition $C^{18} H^{28} O^6$, et quelquefois de l'acide éthylsuccinique.

f) Digitaléine.

C'est une masse amorphe, un peu jaune, amère, inodore, soluble en toute proportion dans l'eau et qui donne des solutions qui moussent.

Elle se dissout aussi dans l'alcool, peu dans le chloroforme.

Avec de l'acide chlorhydrique elle se colore en jaune; avec acide sulfurique et vapeurs de brome au contraire elle se colore en violet.

* * *

Les trois principaux glucosides de la digitale peuvent s'identifier par des *réactions chromatiques caractéristiques* qui prennent le nom de leurs auteurs; je fais allusion à celle de Lafon et à celle de Keller-Kiliani.

Réaction de Lafon (1885). — Elle sert particulièrement à mettre en évidence la digitoxine. Pour l'exécuter il faut deux solutions différentes. La première est constituée par un mélange à parties égales d'alcool à 95° et d'acide sulfurique concentré, et la deuxième est une solution très diluée de perchlorure de fer.

Réaction de Keller-Kiliani. — Pour exécuter cette réaction d'identification des différents glucosides de la digita-

le (par cette réaction on identifie trois des principaux principes actifs) il faut deux solutions distinctes.

La première se prépare en ajoutant à 25 cm³. d'acide acétique cristallisable, gr. 0,25 d'une solution à 5% de sulfate ferrique Fe² (SO⁴)³, et la deuxième au contraire en mélangeant gr. 0,25 de la solution précédente de sulfate ferrique à cm.³ 25 d'acide sulfurique.

Nous pouvons donc appeler le premier réactif acide acétique ferrique, et le deuxième acide sulfurique ferrique, pour employer la nomenclature de Piccinini, d'après lequel je donne in extenso la description détaillée de la technique nécessaire pour exécuter ces réactions colorées.

Réaction de Lafon.

a) On humecte ou on dissout le glucoside avec le réactif N. 1; la masse prend vite une couleur jaune ou jaune foncé, quelque soit le glucoside employé;

b) On verse dessus un égal volume du réactif n. 2; si la couleur ne change pas, il s'agit de digitaline (amorphe) ou de digitaléine ou d'autres substances; si elle change, en donnant rapidement une belle coloration verte ou vert-bleu, alors il s'agit de digitoxine; et plus elle est bleue, écrit Garnier, plus la digitoxine est pure. J'ajoute que si la coloration prend une teinte violacée, azurée, verdâtre, ou aussi purpurine, il s'agit de produits qui contiennent de la digitoxine, ne fût-ce qu'en très petite proportion.

Réaction Keller-Kiliani.

a) A la zone de séparation des deux liquides il se développe une couleur bleu-brun, bleu-noirâtre, avec cette particularité, que la teinte brune s'étend vers le bas (ac. sulfurique), et que le bleu se propage vers le haut (acide acétique). Après quelque de temps le liquide supérieur, à la zone de séparation (acide acétique) est entièrement coloré en bleu, et après une nouvelle période de temps (même 4 heures) en bleu intense et même en bleu indigo, tandis

que la teinte brune ou noirâtre ne s'est plus étendue vers le bas, où le liquide reste incolore. De sorte qu'à la fin de réaction on voit le liquide séparé en trois zones: incolore, brun noirâtre, bleue, du bas vers le haut. Dans ce cas il s'agit exclusivement de digitoxine, autrement dit digitaline cristallisée.

b) A la zone de séparation des deux liquides il se développe tout de suite une couleur rose, qui bientôt passe au rouge cerise; ensuite cette couleur peut s'étendre lentement vers le bas, c'est-à-dire dans l'acide sulfurique, tandis que vers le haut le liquide (acide acétique) reste incolore. Dans ce cas il s'agit de la digitaline (amorphe) ou de la digitaléine, ou d'un mélange des deux.

c) A la zone de séparation des deux liquides peuvent se développer simultanément les couleurs de a) et de b), de sorte qu'après un certain temps tout le liquide se présente séparé en quatre zones: incolore, rouge-cerise, brun-noirâtre, bleue. Il s'agit dans ce cas de la présence simultanée des trois glucosides.

Au sujet de cette réaction j'ai fait trois remarques:

1) La coloration bleue de la digitoxine prend une teinte verte plus ou moins prononcée, atteignant quelquefois la couleur vert bouteille, quand le sulfate ferrique est en excès, ou quand celui-ci ou la digitoxine ne sont pas très purs;

2) La digitonine, en certaine quantité, colore en jaune la zone de séparation des deux liquides;

3) Quand il y a de la digitonine en présence de digitaline ou de digitaléine ou des deux la couleur qui se développe, de la manière indiquée dans le paragraphe b), n'est pas tout de suite rose, mais plutôt jaune d'or, et ensuite elle se transforme normalement. Si pourtant la digitonine dépasse une certaine proportion, il persiste alors un anneau mince de couleur jaune, au dessus de la zone de séparation des deux liquides dans la réaction Keller-Kiliani. »

TOXICOLOGIE DE DIGITALIS PURPUREA.

Le plus grand nombre d'empoisonnements causés par la digitale peuvent se classer dans la catégorie de ceux que l'on appelle médicaux, c'est-à-dire qu'ils sont dus à de trop fortes doses ou à un usage trop prolongé du médicament.

Quelquefois cependant on a remarqué des empoisonnements par suite de confusion des feuilles de digitale avec celles de bourrache (*Borrago Officinalis* - famille des *Borragacées*) ou bien par confusion de la teinture de digitale avec n'importe quelle autre liqueur, ou bien dans un but prémédité (homicides, suicides). Ces derniers cas cependant sont fort rares.

L'empoisonnement dû à l'administration de cette drogue à une dose supérieure à la dose médicamenteuse se manifeste par des symptômes localisés au canal digestif et au système nerveux central; on constate toutefois la perte de l'appétit, une tendance au vomissement (même souvent des vomissements graves); de la diarrhée, des vertiges, des douleurs à la tête, l'éclat du regard, etc. etc.

Dans des cas spéciaux seulement l'on nota: de la somnolence, la perte de la conscience, des hallucinations, du délire, de la difficulté dans l'émission urinaire ou même une anurie complète, des métrorragies et même des avortements.

La littérature cite à ce propos un cas de mort qui présentait, en même temps qu'une augmentation de la dyspnée, de la cyanose générale; la mort survint après de violentes convulsions, de l'assoupissement, et du coma.

Pour ce qui a trait aux feuilles fraîches de digitale Giacosa affirme que les empoisonnements décrits dans les traités anciens ne peuvent pas donner une idée exacte de l'action toxique, et dans la littérature de ces derniers cinquante ans ils sont à peine cités.

Je ne crois pas qu'on ait publié les résultats d'expériences à ce propos qui étaient en cours dans le laboratoire de Giacosa dès 1912.

ANTIDOTES.

La première chose à faire si l'on se trouvait en présence d'un empoisonnement par la digitale, c'est d'administrer tout de suite un vomitif, soit de l'eau tiède, soit une solution aqueuse d'acide tannique.

Si au contraire le poison a déjà été absorbé, il faut alors administrer au malheureux du café fortement alcoolisé; faire des injections d'aconitine ou bien faire absorber de la teinture d'aconit par la bouche ou par lavement.

En cas de vomissement on prescrit des potions effervescentes jusqu'à la disparition des symptômes.

* * *

Si l'on veut procéder à la recherche du poison dans les organes ou dans les urines des victimes, il faudra se rappeler qu'à l'exception de la digitoxine presque tous les autres principes de la digitale sont détruits dans l'organisme humain, et il s'ensuit par conséquent qu'il faudra procéder à la recherche de ce glucoside.

La meilleure méthode qui ait été inventée jusqu'ici est encore celle de Cloetta & Fischer, proposée dès 1906 (1906).

L'on acidifie les entrailles bien hachées, et on les épuise avec de l'alcool à 50° à l'ébullition; on évapore la solution alcoolique à consistance d'extrait et on reprend le résidu avec de l'alcool absolu.

On filtre; on évapore encore le nouveau filtrat et on dissout le résidu dans de l'alcool à 10°; on alcalinise la solution avec plusieurs gouttes d'ammoniaque et on l'agite souvent avec du chloroforme; on évapore la solution chlo-

roformique et sur le résidu, constitué par la digitoxine brute, on pratique la réaction Keller-Kiliani.

Pour la recherche dans l'urine, la technique est un peu plus compliquée.

L'urine est légèrement alcalinisée et ensuite évaporée à consistance sirupeuse, ensuite traitée par 5 parties d'alcool anhydre; à la solution alcoolique on ajoute encore du chloroforme et de la benzine, environ en quantité égale à celle de l'alcool.

La solution, fort brune, foncée, est traitée par de l'acétate de plomb basique jusqu'à ce que le liquide se trouvant au dessus du précipité soit encore jaune clair. On filtre et on lave le précipité avec un mélange de 5 parties d'alcool, 1 partie de chloroforme, 1 partie de benzol; on traite le filtrat par de l'acide sulfhydrique; ensuite on filtre et on évapore le nouveau filtrat jusqu'à consistance de sirop; on le reprend avec de l'alcool à 10°, on alcalinise la solution avec quelques gouttes d'ammoniaque et on l'agite à de nombreuses reprises avec un mélange de 3 parties de chloroforme et 1 de benzine.

Si ces extraits sont encore trop colorés, on les filtre avec de l'argile pure récemment rougie au feu.

Le résidu de l'évaporation est soumis à la réaction de Keller-Kiliani.



CHAPITRE III.

Critérium de la toxicité.

Au fur et à mesure que la *digitalis purpurea*, vainquant l'hostilité de nombreux détracteurs de ses précieuses qualités thérapeutiques, pénétra dans l'arsenal pharmaceutique, beaucoup de nouveaux problèmes furent posés, et l'un des plus importants et des plus graves ce fut la *détermination de sa valeur* par des essais expérimentaux.

Ceux qui étudièrent cette question décidèrent, après une période d'incertitudes sur la voie à suivre, c.-à.-d. entre celle qui conduit à cette détermination par la méthode chimique, et celle qui y conduit par la méthode physiologique, de diriger leurs efforts, pour résoudre cet important problème, vers la deuxième méthode.

Celle qui fit le plus grand bruit est la méthode désignée sous le nom de son auteur, à savoir la méthode de Foke, qui se répandit rapidement dans la pratique commerciale, par suite de la préoccupation toujours croissante, de n'employer en thérapeutique, que des feuilles de digitale douées d'une même valeur toxique.

La méthode de Foke (1903) dans ses grandes lignes, consiste à déterminer la quantité, en centimètres cubes, d'une infusion de feuilles de digitale, qui, injectée dans une grenouille rousse (*Rana temporaria*) d'un poids connu, est capable d'en arrêter d'une manière permanente le coeur en systole, dans une période de temps comprise entre 7 et 20 minutes.

Le rapport entre le poids de l'animal et le produit du nombre de centimètres cubes employés, multiplié par le temps, donne un chiffre qu'on désigne par V (valeur pharmacologique) et qui doit osciller entre 4 et 5.

Mais cette méthode n'est pas exempte de critiques scientifiques, parce que, si elle est simple dans son exécution bien conçue dans son enchaînement déductif, elle donne des résultats exprimés en chiffres d'une excessive rigueur.

Et ce fait, justement, tout d'abord si flatteur au point de vue de la précision que recherche toute méthode, peut toutefois dans ce cas engendrer une certitude périlleuse dans ses conclusions, certitude qui est fort loin de se confirmer dans la pratique.

D'ailleurs Foke lui-même fait d'abord plusieurs réserves au sujet de l'application inconsidérée de sa méthode; il déclare que la grenouille rousse réagit, pendant la saison hivernale et pendant le printemps, d'une manière défectueuse, et par conséquent que l'expérience doit se faire seulement dans les mois d'été et automne, c'est-à-dire depuis Juin jusqu'à octobre.

En outre seules des grenouilles de sexe mâle doivent être employées, et elles doivent être gardées pendant deux ou trois jours à une température de 12 à 15°; enfin Foke déclare indignes de considération toutes les expériences, où l'arrêt systolique du cœur ne survient pas dans le laps de temps indiqué plus haut, compris entre 7 et 20 minutes.

Outre les objections de l'auteur, on peut en faire facilement d'autres.

La grenouille, c'est une chose bien connue, réagit fort lentement et irrégulièrement à la digitaline dans les essais pharmacologiques.

La lenteur avec laquelle les phénomènes toxiques se manifestent, l'apparition brusque d'accidents mortels qui ne se produisent pas aussitôt que la dose a atteint le niveau mortel, font des animaux à sang froid de très mauvais sujets pour les expérimentations.

Chevalier (1910) objecte aussi que, si la grenouille est un précieux auxiliaire pour l'essai physiologique des remèdes cardiaques, il ne faut pas cependant faire intervenir dans ces épreuves l'élément *temps*, car l'absorption des substances médicamenteuses est fort variable chez ces animaux d'un sujet à l'autre, même en ne tenant pas compte d'autres constatations expérimentales, qu'il n'y a pas lieu de citer ici.

Un des adversaires les plus déterminés de la méthode de Foke fut Schmiedeberg, auquel en 1909 la direction de la Santé et le Conseil d'Hygiène de l'Empire Allemand confièrent la mission officielle d'étudier la question de l'essai des digitales.

Schmiedeberg proposa à son tour une nouvelle méthode (1910) que l'illustre pharmacologue de Turin le prof. Giacosa, résume comme suit (1912): « Schmiedeberg part de l'hypothèse qu'il existe une équivalence entre les doses d'une préparation digitalique et une solution d'un titre connu, d'une substance chimiquement pure appartenant au groupe des remèdes digitaliques, lorsque tous deux sont à même d'arrêter le coeur dans la même période de temps.

Il expérimente avec le coeur d'une grenouille (sans se préoccuper aucunement du poids, comme si le coeur d'une grosse grenouille ne différerait pas de celui d'une petite) suspendu dans l'appareil de Williams.

Comme substance chimiquement pure d'action digitalique destinée à servir d'échantillon il adopte la strophantine du *Strophantus Gratus* qui est soluble dans l'eau et rejette tous les principes actifs de la digitale: la digitoxine qui est absorbée irrégulièrement et lentement, et qui n'est pas soluble; la digitaléine, qui, quoique étant soluble, ne peut pas donner des résultats dignes d'intérêt; la digitaline, qui se comporte comme la digitoxine.

Il calcule la durée de temps nécessaire pour l'arrêt du coeur en fonction de l'unité de dose par interpolation entre les valeurs de temps trouvées pour deux doses différentes. Mais ce temps varie suivant les intervalles choisis.

Ainsi, en se reportant à la première table (page 317 oeuvre susmentionnée de Foke) milligrammes 0,05 de strophantine arrêtent le coeur en 32 minutes, et milligrammes 0,10 en 25 minutes. Pour une augmentation de dose de milligrammes 0,05 on a donc une anticipation de l'arrêt de 7 minutes, c'est-à-dire que la dose de strophantine qui hâte d'une minute la mort est de :

$$\text{milligrammes } \frac{0,05}{7} = 0.0071.$$

Si l'on ajoute encore milligrammes 0.05 de strophantine, l'intervalle de temps doit se réduire encore de 7 autres minutes et l'arrêt devrait se constater en $25 - 7 = 18$. En réalité il a lieu en 13 minutes.

La proportionnalité n'est donc pas réalisée dans ces deux cas. Si l'on part de la différence de temps correspondant aux doses de: milligrammes 0,10 et de 0,15, c'est-à-dire minutes $25 - 13 = 12$, la valeur de $\frac{0,5}{12}$ devient 0.041. Comme on le voit, l'interpolation ne peut absolument pas s'appliquer à de pareils cas, et les chiffres de strophantine correspondant à chaque accélération d'une minute doivent être déterminés par l'expérimentation directe et non par une autre méthode.

L'interpolation ne pourrait s'appliquer qu'à des intervalles très rapprochés.

Il s'agit d'un cas analogue à celui des variations de volume des mélanges d'eau et d'alcool: si on prenait un intervalle *ad libitum*, et si l'on cherchait à établir les valeurs par interpolation on arriverait à des résultats absolument faux. La seule conclusion qu'on peut légitimement tirer des expériences citées est celle-ci: que des doses successivement croissantes de strophantine arrêtent le coeur dans des intervalles de temps toujours plus courts. »

Voilà l'opinion de l'illustre Prof. Giacosa. Je citerai aussi le prof. Coronedi de l'Université de Florence (1924): « A propos de la titration des préparations digitaliques commerciales on doit habituellement donner au point de vue

de la sécurité la préférence au titre chimique plutôt qu'au titre physiologique ».

Voyons encore à ce propos l'opinion de Filippi (1924):

« Il est étrange, que pour fixer la valeur thérapeutique d'une préparation on ait fixé, comme terme de comparaison, un fait toxique aussi grave que l'arrêt systolique! D'autant plus même qu'il ne passe pas seulement dans l'infusion les principes digitaliques, mais beaucoup d'autres corps tels que des sels de potassium et d'autres éléments sapotoxiques, qui exercent par eux-mêmes une action nocive sur le coeur.

Puisque nous tenons à connaître non pas à quelle dose une préparation digitalique est *toxique pour le coeur d'une grenouille* mais quel sera approximativement l'*effet pharmacologique qu'il produira* sur le coeur d'un animal supérieur, on a proposé de prendre comme indice les modifications de la pression du lapin; mais comme terme de comparaison on choisit: . . . la strophanthine . . . Et cela aussi me paraît une idée étrange.

En somme, nous n'avons pas une méthode biologique exacte pour déterminer la valeur des préparations digitaliques. »

Après cela, que peut-on encore ajouter? Les critiques de Chevalier, Giacosa, Coronedi et Filippi ne sont-elles pas assez décisives et logiques pour reléguer aussi la méthode de Schmiedeberg parmi les procédés à résultat incertain?

Il me semble d'ailleurs qu'une autre confirmation résulte, bien que par une voie indirecte, des expériences faites par le Docteur Mariano Guardabassi (1922) de l'Institut de pharmacologie de l'Université de Pérouse. Cet auteur, avait pour but principal de remplacer pour l'extraction des principes actifs de la digitale, la pratique habituelle de la colature par une extraction au moyen de la vapeur sous une pression de deux atmosphères.

Il prépara, soit par la méthode pratiquée communément, soit par la vapeur, ainsi qu'il est dit plus haut, et en se servant d'un appareil de son invention qu'il décrit en dé-

tail dans sa publication, différentes infusions de digitale à 1 : 100 et à 1 : 10, en se servant toujours de feuilles provenant d'une seule expédition de la maison Erba de Milan.

Il pratiqua sur ces infusions plusieurs essais pour s'assurer de leur valeur; il résume les résultats de ses expériences dans un tableau que je reproduis ici.

MOYENNES DE 24 EXPERIENCES.

Méthode de préparation	Densité	Résidu sec inorganique	Réaction Keller-K	Essai Foke - V	Martindale D. M. L. cm.
Colature	1017	0.50	forte	1	1
2 Atm. pr.	1010	0.20	forte	0.80	0.80

Nous notons tout de suite la présence d'une forte réaction KK., aussi bien avec l'infusion obtenue à deux atmosphères, qu'avec l'infusion obtenue par colature, et cela démontre que ce moyen d'épuisement de la drogue n'influe aucunement sur le contenu final en glucosides actifs. Mais quand on passe à la détermination du V des deux infusions par la méthode de Foke, nous voyons tout de suite, avec un grand étonnement, que *l'infusion par colature a un V plus grand que l'infusion par la vapeur à deux atmosphères*. Ce fait étrange amène l'auteur à penser que l'efficacité plus grande de l'infusion par colature, à arrêter le cœur de la grenouille serait due, en dehors des glucosides actifs, à quelque agent toxique pour le cœur. L'expérimentateur pratique alors l'essai de Martindale, et le résultat qu'il obtient l'assure que l'infusion par la vapeur à deux atmosphères e au contraire *une toxicité en glucosides* actifs supérieure à celle de l'infusion par colature. D'où un nouvel argument à l'appui de l'hypothèse citée plus haut.

Les chiffres correspondant à la densité et au résidu sec des sels des deux infusions, nous montrent clairement que dans l'infusion par colature il passe une quantité beaucoup

plus grande de sels (extraits des feuilles de digitale, puisque l'eau employée était de l'eau distillée) que dans l'infusion par la vapeur à deux atmosphères, et par conséquent une quantité beaucoup plus grande de sels de potassium, que toute plante renferme en abondance.

Si nous pensons enfin à l'action qu'exercent les sels de potassium sur le coeur, *on n'est pas éloigné de la vérité en attribuant à ceux-ci*, précisément la toxicité plus grande et le V de l'épreuve de Foke plus grand dans l'infusion par colature. Le Docteur Guardabassi donne plusieurs graphiques de tracés de coeur de grenouille, obtenus par la méthode de la double suspension à la Engelmann, et il conclut :

« Tandis donc que la réaction KK. et l'échelle colorimétrique de Martindale assignent à l'infusion par la vapeur à deux atmosphères un contenu en glucosides actifs égal ou plus grand que celui de l'infusion par colature, l'épreuve de Foke et les graphiques reproduits assignent à l'infusion par colature une toxicité fort supérieure à celle de l'infusion par la vapeur à deux atmosphères ».

* * *

Etant convaincu par les raisons et les expériences que je viens de citer que la détermination de la valeur toxique de la digitale par les méthodes physiologiques actuelles ne peut donner que des résultats fort douteux et quelquefois erronés, j'ai adopté au contraire, dans mes laboratoires, pour cette détermination, la méthode chimique, qui me donne un système constant de mesure *reposant sur l'emploi de la balance*, à la différence de la méthode physiologique qui utilise un organe de mesure — le coeur — qui peut varier, et certainement varie comme le montre l'ensemble des raisons que nous avons vues dans le cours de ce chapitre.

Les principes de la digitale isolés sont presque tous insolubles dans l'eau, tandis qu'au contraire ils se trouvent dans la plante et surtout dans les feuilles fraîches à l'état de

solution parfaite, si bien qu'on ne peut pas les apercevoir morphologiquement isolés, comme il en est pour l'amidon, l'acide oxalique, et, dans les liquides animaux, les corps gras et le glycogène.

De nombreuses expériences faites par Giacosa (1911) démontrent qu'après avoir exprimé le suc des feuilles de la digitale, le tourteau qui reste est absolument inactif, ce qui fait conclure à l'auteur qu'il n'est pas illogique de supposer que ces principes actifs dans les sucs des cellules et dans les lymphes végétales doivent se trouver sous forme de *véritables combinaisons* et sous une forme différente de celles qu'on obtient en soumettant la feuille aux réactifs et aux solvants nécessaires pour les extraire.

Des observations et contrôles rigoureux que j'ai faits pendant une période de presque dix ans m'ont démontré que le pourcentage de la digitoxine dans les feuilles de digitale varie de manière constante avec le pourcentage des autres principes, qui ont quand même une action pharmacodynamique qui leur est spécifique.

Le rapport entre la digitoxine et tous les autres principes ne doit pas paraître étrange quand nous pensons à la fonction basique de certains glucosides et à la fonction acide des autres; en effet, n'est-ce pas l'adjonction de l'ammoniaque à une solution aqueuse contenant tout le complexe glucosidique digitalique qui fait précipiter la digitoxine sous une forme insoluble et qui nous permet ensuite de l'enveloper avec du chloroforme pour son dosage.

Ce fait semble bien démontrer que la digitoxine se trouve dans la solution à l'état de combinaison chimique et par conséquent dans un rapport constant avec les autres glucosides? Et s'il en est ainsi, il en résultera qu'une fois qu'on en aura déterminé le pourcentage dans les feuilles fraîches de la digitale on aura déterminé aussi, par voie indirecte, la quantité totale de tous les autres glucosides et par conséquent que l'on aura ainsi fixé la valeur toxicologique de la drogue.

Conclusions :

1° Les principes de la digitale, dont dépend son activité pharmacologique et thérapeutique, sont, pris ensemble, solubles dans l'eau, dans laquelle on peut les séparer l'un de l'autre à l'aide de traitements chimiques particuliers.

2° Le rapport entre ces principes de la digitale est constant parce qu'ils sont en combinaison chimique définie.

3° La détermination pondérale d'un de ces principes et spécialement de celui qui est le plus facilement séparable est un excellent moyen pour établir la valeur toxicologique de la scrofulariacée.



CHAPITRE IV.

Différentes méthodes d'extraction des éléments actifs de la Digitale.

Intrails — Energétènes — Soterii
Critique.

Comme je l'ai déjà dit dans le cours de ce modeste travail, d'illustres chimistes et pharmacologues ont cherché à extraire des feuilles de la digitale l'élément actifs, ou les différents éléments qui, administrés en solution titrées, puissent donner tous les avantages cardiocinétiques de la drogue sans en avoir les inconvénients (accumulation et intolérance).

Dans ce chapitre j'exposerai brièvement, mais sous une forme claire, les quatre méthodes pour l'extraction des éléments actifs de la digitale, qui ont la plus grande importance dans le commerce: je veux faire allusion à la *digitaline cristallisée Nativelle* (ce qui vaut aussi pour la *digitoxine*), à la *digitaline de Homolle*, à la *digitaline amorphe allemande*, *digitalinum verum* (Kiliani).

Digitaline Nativelle.

On fait macérer pendant 24 heures gr. 1000 de feuilles de digitale en poudre dans gr. 1000 d'eau, dans laquelle ont été dissous au préalable gr. 250 d'acétate neutre de plomb. Puis on met le tout dans un percolateur et on épuise la drogue (jusqu'à cessation de saveur amère) avec alcool à 50°.

Le liquide obtenu est traité ensuite par 40 gr. d'une solution saturée de bicarbonate sodique et on récupère l'alcool par distillation.

On évapore le résidu au bain-marie jusqu'à environ gr. 2000 et après refroidissement complet on dilue avec un poids égal d'eau. On laisse en repos pendant 2-3 jours. Ensuite on siphonne le liquide limpide et on recueille le précipité qui est mis à égoutter sur un filtre; ensuite, on met en suspension dans gr. 1000 d'alcool à 80° et on porte le mélange à l'ébullition, après quoi on ajoute gr. 10 d'acétate neutre de plomb.

On laisse refroidir et on ajoute gr. 50 de charbon animal en poudre, lavé à l'acide chlorhydrique; on récupère l'alcool par distillation et on sèche le résidu, après une autre addition de charbon animal; on hache et on épuise dans un appareil à extraction avec du chloroforme.

Par l'évaporation du chloroforme on a la *digitaline brute*, c'est-à-dire mêlée avec des cires et des corps gras.

Sa purification exige d'ultérieures et délicates opérations qui doivent être exécutées avec le plus grand soin: la *digitaline brute* est de nouveau dissoute dans gr. 100 d'alcool à 90° et on ajoute à la solution obtenue gr. 10 d'éther et gr. 15 d'eau, en agitant fortement et en laissant ensuite au repos pendant quelques heures.

Nous verrons qu'après ce temps il s'est formé deux couches distinctes: la supérieure, colorée, contiendra les corps gras, tandis que l'inférieure, parfaitement incolore, contiendra la *digitaline*, qu'on obtiendra cristallisée par évaporation spontanée.

A ce moment cependant le glucoside n'est pas encore parfaitement blanc; l'on atteindra ce but en procédant comme suit: on dissout encore dans 20 fois son poids de chloroforme, on évapore à sec la solution filtrée et l'on dissout le résidu dans gr. 30 d'alcool à 90°; on ajoute gr. 100 de charbon animal, on fait bouillir pendant 10 minutes, on filtre de nouveau; et on laisse de nouveau le liquide évaporer spontanément.

Le rendement en digitaline cristallisée est de 0,10 %, toujours à condition de partir des feuilles de deuxième année, cueillies avant la floraison.

Ferrand (1891) dit: « Une relation assez étroite paraît exister entre la digitaline amorphe de Homolle et la digitaline Nativelle. »

M. M. Bardet et Adrian affirment même (1890) qu'elles ont physiologiquement des propriétés identiques, et proposent de distinguer simplement les digitalines françaises *amorphe* ou *cristallisée*, par la qualification *chloroformique*, c'est-à-dire soluble dans le chloroforme, de la soi-disant digitaline allemande, soluble dans l'eau.

Toutefois, d'après certains expérimentateurs, la digitaline cristallisée aurait une action physiologique différente et plus prononcée que la digitaline Homolle et Quevenne; aussi les granules faits avec cette digitaline sont-ils dosés à 1/4 de milligramme au lieu de 1 milligramme pour les granules ordinaires.

Digitaline Homolle.

On épuise une quantité déterminée de poudre de feuilles de digitale avec de l'alcool à 40-50°, soit par des macérations renouvelées, soit en employant un des percolateurs habituels. Quand on a la certitude que l'opération est terminée, on filtre le liquide; on traite le filtrat avec un excès de solution d'acétate neutre de plomb. On laisse le tout en repos pendant 24 heures: on décante le liquide se trouvant en haut et on filtre le reste: on réunit les deux liquides qu'on rend légèrement alcalins par l'adjonction de solution concentrée de soude. On filtre de nouveau et on récupère l'alcool par distillation.

On concentre le résidu à consistance de sirop épais et après refroidissement on le traite par une solution d'acide tannique.

Après 48 heures on recueille le précipité, constitué —

suivant Homolle par de la digitaline tannique, brute, substance brune et goudronneuse, qui, après un lavage avec de l'eau tiède, est mélangée intimement avec une quantité égale d'oxyde de plomb ou mieux d'oxyde de zinc. Cette masse est desséchée au bain-marie et ensuite traitée par de l'alcool à 90°. Le liquide qu'on obtient est d'une couleur légèrement jaune et est décoloré avec du charbon animal; par évaporation spontanée, ou bien par distillation de l'alcool dans le vide on obtient une masse cristalline, jaunâtre. Enfin, par un traitement à l'éther elle est décolorée et débarrassée des substances étrangères et des corps gras.

D'après Schmiedeberg, cette digitaline de Homolle serait constituée de digitoxine, digitalinum verum, digitogénine, avec prédominance de la deuxième.

Digitaline amorphe allemande.

Elle est préparée suivant une méthode à peu près semblable à celle suivie par Homolle, avec cette différence qu'au lieu de partir des feuilles, on part des graines de la digitale.

En d'autres termes, la partie soluble dans l'eau de la digitaline Homolle, mais préparée avec la graine, constitue la digitaline amorphe allemande qui, comme nous l'avons vu, est très soluble dans l'eau, et soluble dans l'alcool. Ses solutions aqueuses moussent.

Suivant Kiliani cependant cette préparation est constituée tout au moins pour une moitié de digitonine, et sa solubilité dans l'eau doit s'expliquer par la présence de substances grasses amorphes.

Digitalinum verum (Kiliani).

Pour obtenir cette préparation, Kiliani part au contraire de la digitaline amorphe allemande; cet auteur nous donne la méthode dans les détails les plus précis.

Les eaux mères, qui ont servi à la préparation de la digitonine sont évaporées à 35°, puis elles sont desséchées dans le vide.

Le résidu est mis dans un grand ballon avec 4 parties d'alcool à 95° et il est chauffé légèrement dans le but d'obtenir une solution complète du digitalinum verum.

Après refroidissement complet on ajoute, en agitant continuellement le liquide, peu à peu, 2 parties d'éther, et après un repos de 36-48 heures on a un précipité visqueux qui est séparé du liquide éthéro-alcoolique; ce dernier est exactement pesé. Ensuite sur une petite portion de ce liquide éthéro-alcoolique on détermine la quantité de résidu sec qu'il contient, et que pour plus de clarté nous appellerons T. On distille ensuite l'éther et l'alcool jusqu'à ce que le résidu soit dans le rapport $1.6 \times T$, et on mélange ce résidu avec parties $2.4 \times T$ d'eau.

Après 24 heures on sépare la digitaline brute et on laisse égoutter; on lave avec de l'alcool à 10° et ensuite avec de l'eau on sèche ensuite sur un plateau de porcelaine.

On purifie cette digitaline en la dissolvant dans 3 parties d'alcool méthylique, et en ajoutant à la solution 6 parties d'eau.

Après environ 2 jours on obtient un précipité granuleux, qu'on laisse de nouveau égoutter sur un entonnoir cannelé, et enfin on lave avec de l'alcool méthylique à 10%.

S'il est nécessaire, on répète cette purification une autre fois.

Intraits - Energétènes - Soterii.

Les pharmacologues et les chimistes, tout en reconnaissant dans ces tentatives un grand progrès dans l'étude de la précieuse drogue, affirment cependant que « aucun glucoside tiré de la digitale n'atteint l'activité curative complexe de la drogue entière, soit parce qu'il y manque l'influence directe et simultanée de tous les éléments actifs, soit parce

qu'il manque, probablement, l'action synergique d'exaltation réciproque entre eux », Coronedi (1924).

Et même — affirment quelques-uns — on arrive à ce résultat surprenant que, après avoir obtenu, à l'état de pureté, élément actif de la plante, on est amené à préférer encore l'usage de la plante entière.

D'autres par exemple affirment que l'action de la digitaline est incertaine, que celle de la digitaléine est encore plus faible et plus brève que celle de l'infusion commune de digitale.

De Renzi — et je choisis parmi beaucoup d'autres — se déclare à son tour insatisfait de la digitaline cristallisée, qui — suivant son opinion autorisée et accréditée — ne répond pas aux exigences, s'accumule facilement par son insolubilité, circonstance à laquelle on doit attribuer le danger et le peu de sûreté du remède.

Pour obvier à ces inconvénients et dans le but d'obtenir toujours en partant des feuilles de la digitale une préparation qui représente autant que possible l'activité de la drogue à l'état vivant, on a dans ces derniers temps introduit dans la thérapeutique les *intraits* et *énergétènes* et les *Soterii*, préparations qu'on obtient, les deux premières avec stérilisation suivie de dessiccation, et les secondes en partant des feuilles fraîches de la plante.

Le but de la stérilisation est de détruire tous les ferments solubles qui, pendant la dessiccation des feuilles, déterminent une modification, ou une altération des principes actifs qui se trouvent dans les feuilles vivantes.

A ce propos voilà ce que dit A. M. Goris (1913) Pharmacien des Hôpitaux de Paris: « Une plante que l'on vient de cueillir continue à vivre encore un certain temps. Elle vit à ses dépens, utilise pour cela ses réserves qu'elle transforme et détruit au moins en partie. Parmi ces substances se trouvent les hydrates de carbone: amidon, saccharose, etc. etc. Parmi elles aussi on range souvent, peut-être à tort, les glucosides et les alcaloïdes. Ces « éléments actifs » des drogues subiront pendant la dessiccation une diminution,

dont se ressentira l'activité totale. La plante sèche sera de ce fait, toutes proportions gardées, moins active que la plante fraîche.

D'autre part, des transformations chimiques s'effectuent aussi pendant la dessiccation, et sont réalisées par des ferments normaux de la plante.

La transpiration, l'évaporation, enlèvent à la plante cueillie la majorité de son eau de végétation. Cela détermine une rupture complète de l'équilibre entre les cellules; des échanges se font entre elles, qui ne se font pas à l'état normal et mettent en contact les ferments et les substances, primitivement séparées d'eux, sur lesquelles ils peuvent alors agir. Hydrolases, oxydases, coagulases, collaborent à la transformation des substances chimiques initiales et, lorsque la dessiccation est terminée, les relations normales entre ces substances, comme leur nature chimique même, sont complètement modifiées.

Cette différence entre la composition chimique de la plante fraîche et celle de la plante sèche était implicitement admise depuis longtemps.

C'est pour conserver à la plante fraîche sa composition et ses propriétés que l'on préparait les alcoolatures. On pensait que l'action de l'alcool froid à 96° sur la plante suffisait pour empêcher toute altération. On ignorait que, même en milieu alcoolique, les ferments agissent. »

La démonstration scientifique de ces transformations qui ont lieu sous l'action des ferments durant la dessiccation des végétaux, a été faite par M. Bourquelot; ses premières recherches remontent à 1890, et au Congrès de Médecine en 1900 il démontra l'importance des ferments oxydants dans l'altération des teintures et d'autres préparations pharmaceutiques.

M. M. Perrot et Goris, modifiant et perfectionnant la technique de la stérilisation des végétaux, ont réussi à pouvoir appliquer cette méthode aux tissus les plus délicats des plantes, c'est-à-dire aux feuilles et aux fleurs.

Ils introduisent dans un autoclave spécial ces organes

végétaux et ils y font parvenir les vapeurs stérilisées (d'alcool, acétone, etc., c'est-à-dire de substances à point d'ébullition inférieur à 100°), sous la pression d'un quart d'atmosphère, et ils laissent le tout de 1 à 5 minutes, suivant les cas.

Si l'opération est conduite avec toute l'attention nécessaire, il ne sort aucun suc des tissus des végétaux; on retire les plantes et on les sèche à l'étuve. Il est clair que la stérilisation des feuilles représente pour ainsi dire la première étape de la méthode de la stabilisation, parce qu'elle nous permet d'avoir à notre disposition des végétaux exempts de ferments solubles et contenant les éléments actifs à l'état exact où ils se trouvent dans le végétal au moment de la récolte.

La deuxième phase de la méthode consiste à préparer les poudres, cachets, compresses, infusions, macérations, teintures, alcoolatures, extraits, extraits fluides, etc. etc.

Mais, observe justement M. A. Goris, toutes ces préparations ne sont pas recommandables, et surtout l'*extrait*, qui présente plusieurs inconvénients sérieux, puisque, en vertu des stérilisations, la chlorophylle contenue dans les feuilles du végétal, se retrouve en grande quantité dans l'extrait même, parce que, au cours des différents traitements, elle n'a subi aucun processus d'oxydation.

Pour éliminer cet inconvénient sérieux on procède, une fois l'extrait obtenu par concentration dans le vide et à froid, à l'extraction de la chlorophylle, de l'humidité et des cires avec de l'*éther anhydre*, qui ne peut emporter les alcoïdes et les glucosides de la plante, parce que ces éléments se trouvent encore unis avec l'acide tannique, et par conséquent insolubles dans l'éther anhydre.

Les extraits ainsi obtenus des plantes fraîches et ultérieurement desséchés dans le vide, sont appelés *Intraits*; ce sont des poudres, légèrement colorées, solubles dans l'eau et dans l'alcool; ils diffèrent comme nous l'avons vu, des extraits préparés par les méthodes habituelles, étant obtenus complètement à froid; ils sont débarrassés des subs-

tances inertes et nuisibles, et représentent inaltéré le complexe primitif, soluble dans l'eau, qui existait dans la plante vivante.

L'Intrait de digitale est mis dans le commerce par la maison Dausse, qui, dans une ample monographie (1912), riche en graphiques, étudie cette préparation pharmaceutique au point de vue pharmacologique, et par des cas cliniques nombreux et variés, en montre l'application dans la médecine humaine.

Cependant les savants ne sont pas encore parfaitement d'accord quant à la valeur et l'importance de la stabilisation des plantes dans un but curatif; c'est si vrai que Astruc (1921) conclut:

« Reste à savoir quelle est la valeur thérapeutique d'une telle forme pharmaceutique? Quel sera son avenir? Les albuminoïdes coagulés, les enzymes détruits, les matières colloïdales altérées, autant de matériaux que l'on trouve dans les extraits ordinaires, sont-ils dénués d'une activité thérapeutique? Les glucosides qu'accompagnent leurs ferments ne doivent-ils pas être hydrolysés, pour exercer une action physiologique ou médicamenteuse?

« En résumé la forme « intraits » est-elle avantageuse pour l'administration des drogues, pour la préparation des médicaments?

« La question discutée par Bourquelot, Catillon, Lesubur, Vagnez, Joanin, Bardet, Perrot, Goris, etc., ne nous paraît pas encore, à l'heure qu'il est, définitivement résolue. »

Aussi Giacosa (1911), en critiquant cette nouvelle préparation galénique de la digitale, commence à émettre des doutes au sujet de la dénomination d'*extraits physiologiques*, qu'on a voulu donner aux Intraits et il ne la considère pas du tout justifiée, parce que la dessiccation des feuilles végétales, quoique obtenue par des systèmes perfectionnés provoque la mort de la cellule, et par conséquent de profondes modifications au protoplasme et aux sucs vitaux des plantes.

« N'est-il pas bien connu — ajoute Giacosa — que

l'adjectif « physiologique » doit se tenir lié à tout ce qui est normal et vivant. »

« En desséchant un sang, ou un organe animal, pourrait-on encore appeler physiologiques les extraits qu'on en obtiendrait? »

« Et s'il en est ainsi — continue l'illustre pharmacologue de Turin — pour quelles raisons devons-nous envisager d'une manière différente des produits quand ils proviennent du règne végétal, au lieu de provenir du règne animal? »

Ces remarques faites, il communique le résultat de ses recherches spéciales au sujet du suc que l'on retire des feuilles très fraîches de la digitale, c'est-à-dire des feuilles vertes, non flétries, d'une consistance et rigidité normales, sans humidité.

Dans ces conditions il affirme qu'on obtient en moyenne 50 % du poids de la drogue, en la comprimant lentement jusqu'à atteindre progressivement 300 atmosphères.

Je transcris les données concernant les résultats qu'il a obtenus pendant plusieurs années, en se servant de feuilles recueillies dans les environs de Civiglio.

1909 (27 Mai - 1 Juin) Kg. 28,9 de feuilles donnent litres 15,6 de suc, *soit* 54%.

1911 (Mai) kg. 51 de feuilles donnent litres 28 de suc, *soit* 56%.

Remarque. Ces feuilles furent pressées à Milan et non pas à Turin.

1911 (17-30 Mai) kg. 37 de feuilles donnent litres 17,6, *soit* 47,50%.

La densité mesurée avec la balance de Westphal pour le suc obtenu en 1909 était de 1.0427, et elle diminua lentement, si bien qu'en octobre elle était descendue à 1.0401, et en mai 1910 à 1.038.

L'acidité titrée avec une solution $\frac{N}{10}$ et calculée en

SO^4H^2 , est pour le suc frais 0.832, et elle tend à croître; en Octobre de la même année elle atteignait 1,1.

Le sucre au contraire s'y trouve en proportions variables.

Le suc des feuilles de digitale fraîches, a l'aspect d'un liquide vert-sombre, tendant à noircir à l'air.

Même si on le conserve dans des bouteilles bien bouchées, mais en le gardant à une température supérieure à 4° centigrades, il fermente avec beaucoup de facilité; aussitôt après l'écrasement, il a une odeur peu agréable d'herbe; par la conservation il acquiert peu à peu l'odeur de thymol.

Ce suc de la digitale, que Giacosa rend stable et injectable par un procédé qu'il garde secret, manifesterait une action pharmacologique intense grâce à ses éléments digitaliques actifs, mais on n'est pas encore bien établi sous quelle forme ces éléments sont contenus dans le suc même.

A ce suc Giacosa donna le nom de « sotero », nom qui porte en lui-même la signification de la conservation, du maintien de l'activité dans sa forme essentielle et en même temps de l'action curative qui en est la conséquence.

Le *sotero* de digitale est fabriqué et mis en commerce par la maison Carlo Erba, sous le contrôle continu et direct de Giacosa.

Energétènes.

Il y a plusieurs années aussi les établissements Byla de Gentilly (France) introduisirent sous ce nom dans la pratique médicale une série de sucres végétaux obtenus en partant des plantes fraîches, parmi lesquels se trouve aussi celui de la digitale.

Le système de préparation est aussi tenu secret; ces sucres sont caractérisés par l'absence de chlorophylle, et gardent l'odeur et le goût des différentes plantes.

Le titre physiologique de l'Energétène de digitale est

déterminé chaque année et son activité thérapeutique en rapport avec la teneur en éléments actifs est indiquée sur chaque flacon.

Trente six gouttes d'énergétène pèsent 1 gramme et correspondent à la même quantité de feuilles.

Dialysés Golas.

Sous ce nom la S. A. La Zyma de Aigle (Suisse) a aussi offert à la thérapeutique depuis longtemps, différentes préparations galéniques, obtenues par une méthode fondée sur la dialyse du suc cellulaire des plantes fraîches, obtenu à froid, sans réactifs et à l'abri de l'air.

La maison susdite produit deux séries de préparations : 1. *Dialysés* de plantes toxiques; 2. *Dialysés* de plantes non toxiques. Parmi les premières se trouve celui de la digitale.

Pour de plus amples informations le lecteur pourra s'adresser aux fabricants, car, si je précisais tous les détails, le sujet m'éloignerait trop du but que je poursuis.



CHAPITRE V.

Description de ma Méthode.

Avant de faire dans tous ses détails la description de la méthode que j'ai suivie depuis plus de dix ans pour l'extraction de tous les éléments actifs de la digitale, je pense qu'il est nécessaire d'exposer les deux points principaux, les deux bases fondamentales sur lesquels elle s'appuie.

Je répète donc que le but que je visais était d'obtenir une solution *rigoureusement titrée*, qui permette d'appliquer un traitement digitalique presque rigoureusement identique dans ses effets thérapeutiques à celui qu'on réalise par l'emploi de l'infusion, et de la teinture alcoolique, médications toutes deux classiques, et qui ne présente pas, cependant les graves inconvénients de ces deux dernières préparations galéniques.

Nous ne devons pas oublier que suivant l'opinion générale, jusqu'en 1860 et même encore aujourd'hui, d'après d'illustres maîtres de la thérapeutique, l'infusion et la teinture sont les seules préparations digitaliques qui soient vraiment dignes de ce nom. Pour atteindre ce but, il faut avant tout obtenir l'uniformité chimique de la matière première (feuilles). Je l'ai obtenue par le titrage par la méthode Keller et Ecalle de la digitoxine dans les différentes qualités de feuilles de la digitale que les cultivateurs de la Sardaigne livrent à mon laboratoire,

Il ne sera pas inutile de faire remarquer tout de suite que cette unité de provenance rapproche déjà par elle-même du résultat que l'on vise, puisque, par cette précaution, on réduit toutes les chances de variations, bien connues, auxquelles la drogue est sujette, et dont nous avons parlé dans le cours de ce travail.

Les différents titrages exprimés en digitoxine permettent un mélange adéquat de toutes les qualités de feuilles; il en résulte une masse végétale caractérisée *invariablement* par un contenu fixe de digitoxine égal à 0,26%.

En d'autres termes, les essais des différentes qualités des feuilles de digitale me servent à préparer une masse unique de feuilles (en faisant un mélange proportionnel), présentant un taux digitoxinique constant et certain. De cette manière le premier des problèmes fondamentaux se trouve résolu.

Une fois fait ce mélange de toutes les feuilles, on le soumet à l'épuisement, tout d'abord avec de l'*alcool absolu*, ensuite avec de l'*eau distillée*, en faisant bien remarquer que la masse épuisée par l'alcool ne doit pas être soumise à la presse, mais au contraire laissée imbibée de tout l'alcool qu'elle a absorbé. En réunissant à la fin tous les liquides obtenus par les différentes opérations d'épuisement, on aura une masse contenant tous les éléments actifs de la digitale qui sont solubles:

a) dans l'alcool absolu;

b) dans les différentes dilutions de l'alcool qui se forment au fur et à mesure qu'on ajoute de l'eau à la masse végétale imbibée d'alcool;

c) dans l'eau pure, c'est-à-dire ceux qui seront entraînés par celle-ci quand l'alcool dont était imbibée la masse végétale aura été chassé par les additions d'eau successives et continuelles.

En d'autres termes le liquide résultant des différents épuisements de la drogue contiendra tous les glucosides

qui peuvent exister dans une bonne infusion et une excellente teinture de digitale.

Nous verrons comment on arrive à éliminer les substances auxquelles on doit attribuer les faits d'intolérance, et je passe maintenant à la description détaillée de la méthode.

* * *

On traite la masse des feuilles pulvérisées de digitale, obtenue suivant les principes qu'on vient d'exposer, par de l'alcool absolu dans un appareil à déplacement jusqu'à complet épuisement, qui est indiqué par la disparition de la couleur verte avec des reflets rougeâtres par incidence qu'on observe dans le premier alcool obtenu par percolation. Pour plus de sûreté cependant, il est bon d'évaporer dans une capsule une petite quantité de liquide alcoolique; elle ne doit pas laisser de résidu appréciable.

Une fois ce résultat atteint, le liquide alcoolique est mis de côté et ensuite — je le répète — *sans chasser l'alcool absorbé par les feuilles soumises à l'épuisement et dont elles sont imbibées*, on continue la percolation en employant de l'eau distillée, jusqu'à ce que par ce procédé les feuilles soient complètement épuisées.

Pour s'en assurer on répète le même essai, identique à celui qui est indiqué pour l'épuisement par l'alcool.

Les liquides hydroalcooliques sont mis eux aussi de côté.

Nous sommes sûrs d'avoir obtenu la dissolution de tous les éléments sous l'action des différentes dilutions alcooliques, c'est-à-dire depuis l'alcool à 98°, 5, jusqu'à celui à 0°.

Les liquides alcooliques sont concentrés à une température qui ne dépasse pas 30°, jusqu'à un poids correspondant au double de celui de la drogue employée et les liquides hydro-alcooliques au contraire jusqu'à un poids égal à celui de la drogue. Ensuite on les mélange. Il en résulte un

trouble considérable: on laisse au repos pendant quelques heures, puis on filtre; on amène le filtrat, toujours à une température qui ne dépasse pas 30°, à un poids égal à celui de la drogue qui a servi pour l'extraction.

Le liquide vert-brun, très épais, que l'on obtient, est traité par une solution d'acétate basique de plomb (F U I IV) jusqu'à complète précipitation qui est contrôlée en filtrant une petite portion et en ajoutant encore du réactif. On agite énergiquement et on laisse le tout au repos pendant 24-36 heures; *on décante le liquide supérieur*, qui présente une couleur légèrement verdâtre; on filtre le résidu et on le lave avec de l'eau distillée jusqu'à ce qu'une portion de liquide limpide, évaporée, ne laisse aucun résidu appréciable.

On élimine l'excès de plomb contenu dans le liquide après complète filtration par l'adjonction d'une solution à 20 % de sulfate de sodium, jusqu'à complète précipitation, ce que l'on contrôle sur une petite portion, en ajoutant de nouveau du réactif.

On peut éliminer le plomb en utilisant au lieu du sulfate de sodium, de l'acide sulfhydrique.

Il est bon dans ces deux opérations d'éviter absolument un excès de réactifs qui risquent de troubler les opérations suivantes.

Mais il n'est pas possible d'indiquer exactement la quantité de sel de plomb à ajouter, parce qu'on a constaté qu'elle varie suivant la qualité des feuilles.

L'adjonction de sulfate de sodium détermine la précipitation de l'excès de plomb sous forme de sulfate de plomb insoluble.

On agite fortement le liquide auquel on a ajouté le sulfate de plomb, et on le laisse au repos pendant 48 heures.

On décante alors la partie liquide et on lave le précipité avec de l'alcool à 50°, jusqu'à ce que le précipité ait une belle couleur blanche et que le liquide limpide n'ait plus aucune couleur.

Il est évident que le précipité obtenu par l'acétate de plomb et aussi celui qu'on obtient ensuite par le sulfate de sodium doivent être rejetés.

Nous avons obtenu de cette manière une solution hydro-alcoolique contenant tout ce qu'on peut tirer des feuilles de digitale par l'alcool et l'eau, c'est-à-dire *par les deux véhicules qui servent à préparer les formes pharmaceutiques les plus usitées et qui présentent une action thérapeutique indiscutée: l'infusion et la teinture alcoolique de la digitale*. Le liquide déféqué, jaune, contenant tous les éléments de la digitale, est évaporé dans le vide à température ne dépassant pas 30°, en complétant l'opération par une dessiccation dans une étuve à air tiède.

Ce résidu sec, qui a une apparence *résineuse*, est trituré avec du chloroforme, qui, d'après les études faites, dissout exclusivement la digitoxine. On répète le lavage par le chloroforme, 4-5 fois et davantage s'il est nécessaire, jusqu'à ce que le chloroforme ne présente plus la couleur jaune d'or qui indique la dissolution des éléments et de quelques cires qu'on ne peut pas éliminer par les différentes opérations qui ont précédé.

Le résidu resté indissous par le chloroforme contient, mélangées à des impuretés, la digitonine, la digitaline et la digitaléine à l'état brut.

En chauffant légèrement on chasse de ce résidu tout le chloroforme restant et on le dissout dans environ 3 fois son volume d'eau. Nous verrons plus loin comment l'on devra procéder pour extraire les éléments actifs.

Entre temps on filtre cette solution aqueuse et on agite très doucement dans un appareil séparateur avec un cinquième de son volume de chloroforme, afin d'entraîner les dernières traces de digitoxine qu'elle contient.

On ajoute la solution chloroformique à celle que l'on a déjà obtenue; on récupère ensuite par distillation tout le chloroforme jusqu'à obtention d'un résidu résineux, qu'on dissout de nouveau immédiatement dans la quantité strictement nécessaire de chloroforme; et l'on ajoute ensuite un

mélange fait de quatre parties d'éther de pétrole (35-40) et d'une d'éther sulfurique anhydre.

On agite et on voit se former immédiatement dans le liquide des flocons blancs, constitués par de la digitoxine pure; tandis que le liquide reste légèrement coloré en jaune.

On laisse le tout au repos pendant 36 heures; après ce temps ces flocons mous, blanchâtres se sont déposés en se coagulant en une masse résineuse au fond du récipient, si bien qu'on peut verser tout le liquide surnageant; on lave par le même liquide (éther et éther de pétrole) sans rien entraîner de la partie précipitée.

On chauffe ce résidu insoluble pour chasser les dernières traces d'éther et de chloroforme, puis on dissout de nouveau à une faible chaleur dans de l'alcool absolu, environ cinq fois son volume; on ajoute un peu de charbon animal lavé avec de l'acide chlorhydrique, on filtre, on concentre à chaleur modérée jusqu'à pellicule et on laisse cristalliser. On a ainsi la digitoxine cristallisée encore légèrement colorée en jaune, que l'on purifie en répétant s'il le faut le même traitement et qui est rigoureusement pesée, en vue d'un contrôle nécessaire du dosage déjà opéré dans les feuilles qui nous ont servi comme matière première.

* * *

Pour ce qui concerne la solution aqueuse du résidu obtenu après le premier traitement par le chloroforme, je ne juge pas nécessaire de séparer l'une de l'autre les trois substances actives qu'elle contient (digitaline, digitonine, digitaléine); je me borne au contraire — et je pense que c'est suffisant — à en extraire les glucosides en mélange, mais à l'état de la pureté la plus grande, en procédant de la manière suivante; je dessèche de nouveau et sous pression réduite la solution aqueuse; je reprends le résidu avec de l'alcool à 95°.

Je filtre et, s'il est nécessaire, je blanchis par des traitements répétés au charbon animal. J'évapore toujours à température ne dépassant pas 30° et je mets à sécher dans une étuve à air chaud.

Je mélange fort intimement la poudre que j'obtiens à la digitoxine déjà tirée.

Je dissous alors le tout dans de l'alcool à 80%, ce qui m'assure la solubilité de tous les éléments actifs susmentionnés; je filtre encore en présence de charbon animal et je laisse évaporer spontanément.

J'obtiens ainsi une poudre en partie amorphe et en partie cristalline, de couleur blanc-jaunâtre, d'odeur aromatique, de goût amer.

Très soluble dans l'eau.

Très peu soluble dans le chloroforme.

Soluble dans l'alcool.

Point de fusion 198°.

Traitée par l'acide sulfurique concentré, elle donne une coloration jaune, virant au rouge.

Traitée par l'acide chlorhydrique concentré, elle donne une coloration jaune passant vite au vert.

Traitée par un mélange à parties égales d'acide sulfurique et d'alcool, et chauffée au bain-marie, il apparaît une coloration jaunâtre; si on ajoute une goutte de perchlorure de fer en solution très diluée il se produit une belle coloration bleu-vert.

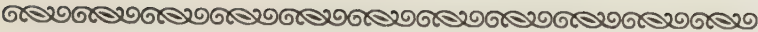
La solution dans acide acétique avec très peu de chloroforme donne par addition de $\text{SO}^4 \text{H}^2$ un anneau concentré rouge et au dessus une couleur bleu-vert (digitoxine).

* * *

Avec cette poudre je prépare une solution hydro-glycérinée de manière que un centimètre cube contienne milligrammes 0,4 de digitoxine soluble. Par abréviation, j'appelle cette solution « Digitalia ».

Le nom de digitoxine soluble pourrait paraître à première vue *impropre*, puisqu'il est bien connu que la digitoxine est une substance chimiquement bien définie et insoluble dans l'eau; cependant ce nom, d'après ma conviction intime, devient exact et justifié quand, après l'avoir séparée chimiquement des autres éléments dans le but de l'obtenir pure, nous la réassocions aux mêmes éléments de la digitale, qui lui redonnent sa solubilité dans l'eau, en nous replaçant pour ainsi dire complètement dans les conditions d'une excellente infusion, dépourvue de substances inertes et nuisibles.

Cloetta aussi confirme le fait que la digitonine a le pouvoir de favoriser la dissolution de la digitoxine dans l'eau.



CHAPITRE VI.

Expériences pharmacologiques et physiologiques.

Je voulus soumettre le *Digitalia* à des expériences pharmacologiques et physiologiques de façon à avoir des données précises sur l'activité et la toxicité de ce nouveau remède.

En raison de l'installation et du matériel nécessaires pour mener à bien ces expériences, je sollicitai le concours de M. le Professeur Patta qui voulut bien diriger les premiers essais pharmacologiques et physiologiques au laboratoire de Matière médicale de l'Ecole de Pharmacie de l'Université de Pavie.

Au cours de ces expériences on n'a tenu compte dans les calculs que de la digitoxine et on a chiffré les quantités de *Digitalia* par la dose correspondante de Digitoxine (mill. 0,4 par cm.³ de sol.).

a) *Action générale chez les mammifères - Dose toxique et mortelle. — Elimination.*

La dose minimum mortelle de *Digitalia* administrée par voie gastrique correspond à mill. 2,4 de principe actif par kg. pour les cobayes, à mill. 2 par kg. pour les lapins et pour les chiens.

La dose mortelle par voie hypodermique est d'environ deux milligrammes par kilo pour les cobayes, et de milli-

grammes 1 à 6 pour les lapins et les chiens. Par voie intraveineuse, la dose mortelle pour chacun de ces animaux correspond à millig. 1,2 et millig. 1,4 par kilog.

La mort survient dans une période de temps variant de quelques minutes (10' à 15') à plusieurs heures (18/24), selon que l'administration de la drogue a été faite par voie intraveineuse (mort de 10' à 2 heures), par voie hypodermique (de 2 à 6 heures) ou par voie gastrique (8-12-24 heures, et même deux jours dans certains cas).

Les principaux symptômes observés pendant l'empoisonnement sont en quelques mots les suivants: chez les chiens (après l'administration par voie buccale) vomissement de matières alimentaires et de mucus et diarrhée. On rencontre également ce dernier symptôme chez les lapins et les cobayes. Les phénomènes d'irritation gastro-intestinale se présentent même parfois lorsque le poison a été administré par voie hypodermique ou intraveineuse, bien que dans ces cas la rapidité avec laquelle, surtout pour les doses élevées, la mort survient, ne permet pas de constater si les symptômes de gastro-entérite sont constants ou seulement accidentels. Les animaux se présentent profondément abattus, on constate quelquefois des frissons et des secousses convulsives, mais sans arriver jamais à de véritables attaques convulsives. Lorsque les animaux survivent au moins quelques heures, on peut également constater la diminution de l'urine secrétée.

Nous verrons plus loin les symptômes toxiques se rapportant à la fonction circulatoire, quand nous parlerons de la manière d'agir du *Digitalia* sur la circulation. Des expériences ayant pour but d'établir, en plus des limites des doses mortelles, *la tolérance chez les animaux à l'administration de doses petites et moyennes*, furent exécutées par le Prof. Patta en administrant à des animaux, par voie gastrique et hypodermique, des doses journalières de *Digitalia*, pendant des périodes de temps variables (de 8 à 15 jours). Pendant ces expériences, les lapins et les cobayes étaient soumis à une alimentation de pain et d'herbe, et

les chiens à des nourritures diverses: pain et graisse, pain et viande, pain et lait.

Les conclusions du Prof. Patta furent que: *les doses maxima*, par voie gastrique, parfaitement tolérées, sans que l'on ait jamais constaté aucun symptôme appréciable, même léger, d'intoxication générale, ou des phénomènes d'irritation gastro-intestinale, furent de mill. 0,6 pour les cobayes de 400 grammes environ (mill. 1,5 par kilogr.), de mill. 1,2 pour les lapins de 1 kilogr. et de mill. 3/4 pour les chiens de 8 à 10 kilogr. Avec l'administration par voie hypodermique, les doses tolérées diminuent de 2 à 3 dixièmes de milligramme.

Je crois donc opportun de rapporter ici quelques expériences faites pour étudier l'action du Digitalia à doses répétées.

LAPIN m. [10] gr. 1450 (Ration: pain 50 grammes, herbe 100 grammes).

24 septembre 1912. On administre 1 cc. de Digitalia (0,04 mgr.) au moyen de la sonde gastrique.

25 septembre 1912. Comme ci-dessus.

26-29 » 1912. Comme ci-dessus 2 cc. (0,8 millgr.)

30 sept. 1 oct. 1912. Comme ci-dessus 2,5 cc. (1 millgr.)

3 - 5 octobre 1912. Comme ci-dessus 3 cc. (1,2 millgr.)

Le poids de l'animal à la fin de l'expérience était de 1490 gr.

L'animal mangea toujours sa ration entière. Il ne présenta, sauf un léger degré de torpeur générale pendant les deux derniers jours, aucun symptôme d'intolérance.

CHIEN [8] Kg. 8,600 (Ration: pain 200 grammes, viande 75 gr., eau 250 cc.)

14-24 septembre. On administre deux heures avant le repas $\frac{1}{2}$ cc. de Digitalia par jour, par voie gastrique.

25-30 septembre	Comme ci-dessus	1 cc.
1-4 octobre.	»	2 cc.
5-10 »	»	3 cc.
11-15 »	»	5 cc.
16-20 »	»	6 cc.
21-22 »	»	8 cc.

Le poids de l'animal à la fin de l'expérience était de Kg. 8,900.

L'animal ne présenta jamais aucun dérangement gastro-intestinal ni aucun autre symptôme appréciable d'intolérance.

CHIEN. [9] Kg. 10,200. (Ration: 250 gr. de pain, 250 cc. de lait, 100 cc. d'eau).

23-26 octobre. L'animal est tenu en observation; on mesure la quantité d'urine émise pendant les 24 heures et on compte le nombre des battements cardiaques deux fois par jour (9 heures et 4 heures).

Volume des urines pendant 4 jours: 1380 cc.

Pouls: 130-150 pulsations par minute.

27-30 » On administre par voie gastrique 5 cc. de Digitalia par jour.

Volume des urines: cc. 1430.

Pouls: 130-145 pulsations par minute.

31 oct. - 3 nov. Comme ci-dessus. Urines: 1335 cc.

Pouls: 125-135 pulsations par minute.

Aucun phénomène toxique, aucun symptôme d'intolérance de l'appareil digestif.

LAPIN. [12] Kg. 1,940. (Ration: 70 grammes de pain, 150 grammes d'herbe).

10-14 octobre. Quantité d'urine émise en 5 jours: 470 cc.

15-19 » Injection hypodermique de 2 cc. de Digitalia par jour. Urine: cc. 490.

- 20-24 Octobre Injection hypodermique de 3 cc. comme
ci-dessus. Urine: cc. 450.
25-29 » Injection hypodermique de 4 cc. comme
ci-dessus. Urine: cc. 435.

Pendant les deux derniers jours seulement, l'animal laissa une partie de sa ration, bien que ne présentant aucun autre symptôme d'intolérance.

Les recherches concernant l'élimination des principes actifs digitaliques ont toujours donné des résultats très douteux aux auteurs qui s'en sont occupés.

Cependant, contrairement, à la plupart des expérimentateurs précédents, qui n'avaient jamais pu mettre en évidence (ou qui n'en avaient trouvé que des traces) la digitaline émise avec les urines, Cloetta et Fischer (1906), dans leurs expériences avec le Digalen, ont trouvé même dans les urines quelques-unes des réactions de la digitoxine.

Sans entrer dans la discussion des transformations que les principes digitaliques peuvent subir dans l'organisme (question encore très obscure) et de leur localisation dans certains organes, le Prof. Patta a toutefois voulu, en face des résultats de Cloetta et de Fischer, rechercher également comment se comporte le Digitalia quant à l'élimination. Voici comment il a procédé:

L'urine émise par un lapin de Kg. 1,600 24 heures après une injection de la plus haute dose non toxique de Digitalia (milligramme 1,5) a été portée au bain-marie jusqu'à concentration sirupeuse, après avoir été au préalable légèrement alcalinisée avec du carbonate de sodium.

Le résidu a été plusieurs fois agité avec du chloroforme.

L'extrait chloroformique (contrairement à ce qui avait été observé par Cloetta et Fischer) était parfaitement limpide et à peu près incolore, au point que le Prof. Patta crut inutile de procéder à des traitements ultérieurs.

Par la réaction de Keller (exécutée sur moitié du résidu de l'évaporation de l'extrait chloroformique repris avec de l'eau) on obtint une coloration brun-violet, non caractéristique.

L'autre moitié du résidu chloroformique, dissous dans une solution physiologique, fut injectée à une grenouille de 35 gr. dont le cœur avait été mis à découvert. Au bout de 15 minutes, les symptômes de l'action digitalique commencèrent à se manifester, parfaitement semblables à ceux qui seront décrits dans les pages suivantes, lorsque nous parlerons de l'influence du *Digitalia* sur la circulation.

Il ne peut y avoir aucun doute que, dans l'extrait chloroformique de l'urine, non purifié ultérieurement, se trouvait une substance capable de simuler dans son action celle de la digitoxine, tant par l'identité absolue des phénomènes observés avec ceux qui se manifestent par l'influence de la drogue pure, que parce que les expériences de comparaison, que l'on avait également voulu exécuter, avec l'extrait chloroformique d'urine d'animal normal, ne produisirent aucun phénomène analogue sur le cœur de grenouille.

On peut donc conclure que, malgré l'absence d'une réaction chimique chromatique, il est cependant possible d'affirmer, sur la foi de l'expérience physiologique, que *le Digitalia est éliminé à travers les reins.*

De plus, le Prof. Patta affirme en outre que le *Digitalia* à doses non toxiques n'agit par sur la diurèse des animaux à l'état normal dans le sens de l'augmentation de l'urine: à dose toxique, on a souvent au contraire une diminution de cette dernière.

b) *Action sur la fonction circulatoire.*

L'activité du *Digitalia* sur la circulation sanguine fut étudiée sur le cœur d'une grenouille dans l'animal intact, sur le cœur d'une grenouille suspendu à la Engelmann,

et sur le cœur d'une grenouille isolé dans l'appareil Williams.

Expériences sur le cœur de grenouille.

La dose de 1/4 à 1/2 cc. de Digitalia peut déjà provoquer, chez une grenouille de trente grammes, certaines variations de l'activité cardiaque, d'une manière non constante cependant, et avec peu d'intensité. Ces variations sont caractérisées surtout par un léger ralentissement des battements (3/6 par minute de moins que pendant la période normale), ralentissement qui s'établit dans un temps variant d'une heure à une heure et demie. On a en outre observé une légère augmentation de l'énergie systolique.

La dose de 1 cc. détermine constamment l'ensemble caractéristique des phénomènes propres à l'action des drogues digitaliques, dans l'espace de 20 à 40 minutes après l'injection dans les sacs lymphatiques dorsaux. Si l'injection est de 2 cc., les phénomènes se manifestent après un temps ne dépassant pas 10 à 15 minutes, mais cette dose peut être déjà considérée comme fortement toxique, car elle produit l'arrêt systolique du cœur au bout d'une heure ou une heure un quart. Les doses encore plus élevées (4 à 5 cc.) donnent lieu à l'arrêt systolique en 20 ou 25 minutes.

D'après les expériences exécutées, les phénomènes observés sous l'action des différentes doses de Digitalia peuvent être résumés comme suit: lorsque la préparation est mise en contact direct avec le cœur (même à dose de 2 à 3 gouttes) on constate un brusque *arrêt diastolique*, qui ne dure jamais plus de 10"-30". Il est facile d'attribuer ce fait à une action locale, car il n'a jamais lieu lorsque la drogue est administrée par injection.

Avec des doses de 1 à 2 cc. il est possible, dans un nombre restreint de cas, de constater, 5 ou 10 minutes après l'injection, une légère augmentation de fréquence des battements du cœur; ce fait ne persiste jamais plus de 5 à dix minutes et il est suivi d'un ralentissement lent tout d'abord (3/4 pulsations par minute de moins que la nor-

male) puis qui s'accroît par degré, de sorte que l'on peut observer, après 30 minutes en moyenne, un nombre de pulsations tombé à la moitié de celles de la période précédant l'injection de la drogue.

En même temps que cette diminution de fréquence, et quelquefois même avant qu'elle ne commence, on observe une augmentation de l'énergie et de la durée de contraction du ventricule qui, pendant la phase systolique, se présente petit et très pâle. La diastole, auriculaire et ventriculaire, se fait toujours de plus en plus ample et devient en certains cas vraiment énorme.

Pour les doses non supérieures à 1 cc. de Digitalia, les faits ci-dessus décrits durent de une à deux heures, et ce n'est que peu à peu que la fonction cardiaque diminue d'activité pour arriver, après 2 heures en moyenne, à l'arrêt systolique.

Mais à doses plus élevées (de 2 à 4 cc.) la durée de la période que nous pourrions appeler non toxique, n'est au début de l'action que de 20 à 30 minutes, après quoi on commence à constater la disparition du synchronisme ventriculaire, des points anémiques se manifestent dans le ventricule, et l'on observe le phénomène bien connu de la *péristalsie cardiaque*. En même temps, l'énergie de la contraction va en diminuant, de même que diminue la fréquence du pouls qui devient d'instant en instant plus faible.

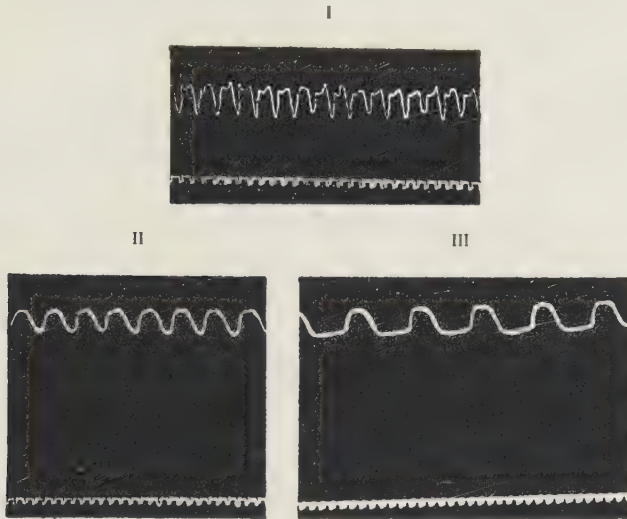
L'arrêt a toujours lieu en systole.

Pendant la période de ralentissement régulier du pouls, de même qu'après le ralentissement progressif final, l'injection ou l'instillation de solution d'atropine ne donne lieu à aucune modification appréciable dans la fréquence ou l'énergie du pouls.

Il résulte clairement de tout cela que le « Digitalia » ne provoque chez la grenouille aucune influence appréciable sur les appareils nerveux cardioinhibitoires ».

Je transcris le tracé d'une des expériences exécutées avec la méthode de suspension à la Engelmann, dans lequel on observe de la manière la plus évidente les faits

principaux décrits jusqu'à présent, et où l'on constate en outre la disparition, sous l'action de la drogue, de l'anachrotisme que l'on a toujours, pour les cœurs à l'état normal, dans les graphiques pris avec cette méthode.



Graphique 1. — Cœur de grenouille rousse de 35 gr. suspendu à la Engelmann;

- I. — Tracé normal.
- II. — 30' après l'injection dans les lymphatiques de cc. 1,5 de Digitalis.
- III. — 60' après comme ci-dessus.

Le Prof. Patta appuie ce qu'il a dit au sujet de l'action du Digitalis sur la circulation de la grenouille en rapportant les expériences que je transcris en entier:

I. EXPERIENCE.

Grenouille rousse m. gr. 24. Cœur à découvert.

Heures	Pouls en 60"	OBSERVATIONS
9.20	40	
9.24	42	
9.29	42	
9.32	42	
9.33	—	On instille sur le cœur 5 gouttes de Digitalia; il en résulte un <i>subit arrêt diastolique</i> . Vifs mouvements de l'animal.
9.34	35	
9.35	36	
9.38	36	
9.40	37	
9.41	—	Injection dans les lymphatiques dorsaux de $\frac{1}{2}$ cc. de Digitalia.
9.44	36	
9.46	38	
9.50	36	Systole plus forte et plus complète.
9.55	34	
9.58	32	
10.3	30	Systole plus complète et plus énergique.
10.7	34	
10.30	34	
10.45	33	On suspend l'expérience.

II. EXPERIENCE.

Grenouille rousse m. gr. 26. Observation du cœur à découvert.

Heures	Pouls en 60"	OBSERVATIONS
14.54	42	
14.58	44	
15.4	44	
15.12	44	Les systoles sont faibles et les dilatations diastoliques sont peu amples.
15.13	—	Injection dans les lymphatiques dorsaux de $\frac{1}{2}$ cc. de Digitalia.
15.15	42	
15.21	46	
15.25	46	

Heures	Pouls en 60"	OBSERVATIONS
15.29	42	
15.34	42	
15.38	40	Systoles beaucoup plus complètes et plus fortes.
15.46	38	
15.50	36	
15.53	36	
15.58	36	
15.59	—	Injection de $\frac{1}{2}$ cc. de Digitalia.
16.1	32	
16.5	28	Systoles rythmiques, énergiques, diastoles amples et régulières.
16.7	26	
16.12	22	
16.25	20	L'énergie des systoles augmente encore, pendant lesquelles le ventricule se vide complètement.
17.5	20	Diastoles d'une ampleur énorme. Instillation de 1 millgr. de sulfate d'atropine sur le coeur.
17.15	21	On observe des zones anémiques sur le ventricule même pendant la diastole.
17.37	20	
18.9	18	Systoles diminuant peu à peu d'énergie.
18.18	16	Idem. On suspend l'expérience.

III. EXPERIENCE.

Grenouille rousse, 35 gr. Circulation artificielle à travers le coeur isolé dans le cardiographe de Williams. Liquide circulant: solution physiologique gommeuse (Albanese) avec un peu de sang débriné de boeuf.

Heures	Pouls en 60 min.	Pression en mm. Hg.	OBSERVATIONS
15.5	52	54	
15.10	50	53	
15.25	50	56	
16	50	55	
16.10	—	—	Il circule une solution avec $\frac{1}{2}$ cc. de digitale.
16.25	46	59	
16.35	32	60	
16.42	38	66	Pouls plus que doublé de volume.
16.52	34	68	
16.58	16	60	

Heures	Pouls en en 60 min.	Pression en mm. Hg.	OBSERVATIONS
17.5	16	55	
17.10	16	52	On commence à observer des irrégularités du pouls.
17.20	14	42.48	Irrégularités plus accentuées: groupes de 3/4 systoles avec diastoles incomplètes.
17.30	14	42.49	
17.50	—	—	Arrêt systolique.

c) *Expériences sur la pression artérielle chez les mammifères.*

La détermination de l'action du Digitalia chez les mammifères a été étudiée sur les chiens et sur les lapins, en recherchant les variations de la pression artérielle, qui fut déterminée d'après la méthode la plus généralement employée, c'est-à-dire par l'introduction dans une carotide d'une canule communiquant avec un manomètre à mercure: les tracés furent inscrits au moyen d'un kimographe à rouleau continu.

L'auteur dit que toutes ses expériences furent exécutées sur des lapins et des chiens n'ayant été traités au préalable avec aucun anesthésique (chloral, morphine, etc.) parce que ses expériences lui ont démontré que l'application d'un de ces anesthésiques peut facilement causer des erreurs d'évaluation.

L'administration de doses *petites et moyennes* de 1/2 à 4 cc. pour des lapins de 2 kilogr. environ et pour des chiens de 5 à 10 kilogr. et même de doses supérieures (jusqu'à 8 cc.) démontra l'action bien délimitée du Digitalia sur la circulation: légers et passagers ralentissements du pouls, augmentation de la pression artérielle de quelques millimètres. Dans certains cas, les animaux résistaient à des doses élevées sans présenter aucune modification appréciable ni du pouls, ni de la pression. C'est ce qui apparaît clairement dans les expériences suivantes:

IV. EXPERIENCE.

Chien mâle. Kg. 5,8. Manomètre en communication avec la carotide gauche.

Heures	Pouls en 30"	Pression en mm. Hg.	OBSERVATIONS
15.45	66	130	
16.25	78	126	
16.28	74	124	
16.30	78	124	
16.35	—	—	Injection dans la jugulaire de $\frac{1}{2}$ cc. de Digitalia.
16.40	78	126	
16.47	78	120	
16.52	78	130	
17	—	—	Idem de 1 cc.
17.5	72	120	
17.10	75	130	
17.20	70	130	
17.40	70	138	
18	70	138	
18.20	70	138	On suspend l'expérience.

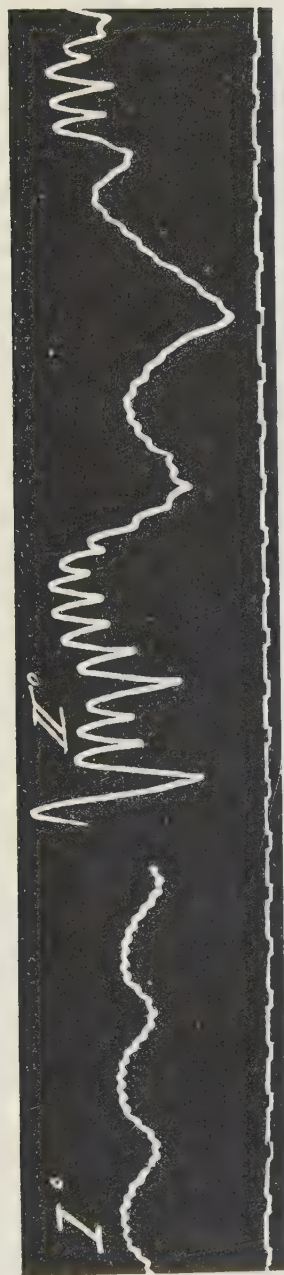
V. EXPERIENCE.

Lapin de 2 kilogs - Pression carotide gauche.

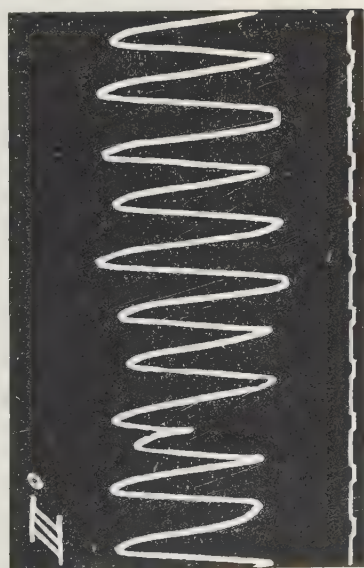
Heures	Pouls en 30"	Pression en mm. Hg.	OBSERVATIONS
15.50	84	100	
15.55	120	148	Agitation intense
15.58	114	122	
16.3	108	104	
16.7	108	104	L'agitation a cessé.
16.11	107	104	
16.12	—	—	Injection dans la jugulaire de 1 cc. de Digitalia.
16.15	101	102	
16.21	102	104	
16.30	104	110	
16.40	104	110	
16.41	—	—	Idem
16.50	104	106	
17	104	104	
17.15	108	104	
17.40	108	108	

Quand au contraire on injecte dans une veine une dose de *Digitalis* supérieure à 8 cc., on observe rapidement, dans un espace de 3 à 5 minutes, un ralentissement du pouls, tout d'abord relativement modéré (par ex. de 42 à 30 pulsations en 10"), mais très accentué quelques instants après, comme on le voit dans les graphiques suivants: (page 81).

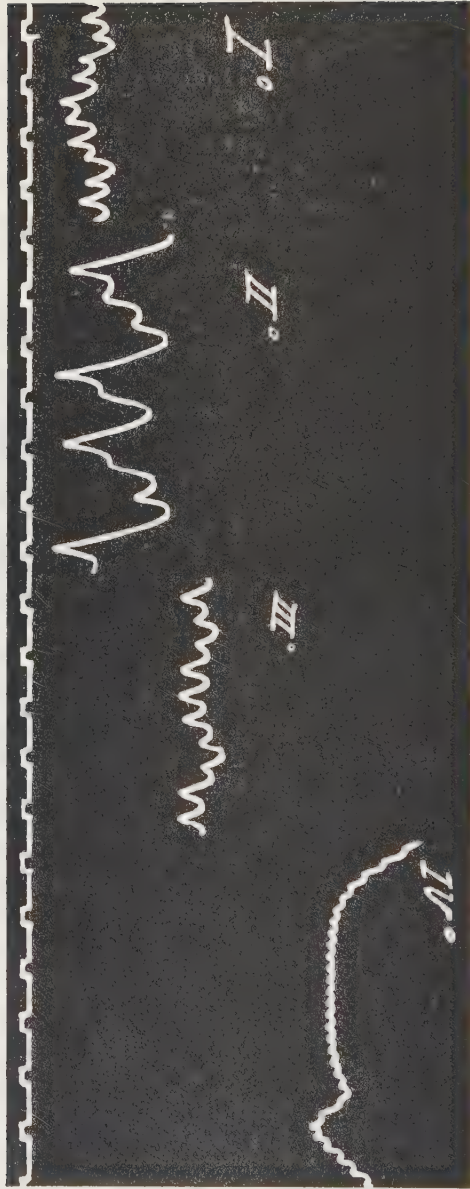
Si, pendant la période du ralentissement modéré ou maximum, on sectionne à l'animal les pneumogastriques au cou, on assiste à une augmentation immédiate et énorme de la pression artérielle, spécialement chez le chien, mais quelquefois aussi chez le lapin. Chez le lapin, cette augmentation est incomparablement plus forte que celle que l'on observe à la suite de la même intervention chez les animaux à l'état normal (de 160 mm. Hg. on peut arriver jusqu'à 330 et plus). (Voir graphique page 82).



(hauteur sur l'abscisse réduite à 1/5) Lapin de 3 Kg. - I. normale - II. 6' après l'injection de 10 cc. de Digitalia.



III. - 13' après l'injection de 10 cc. de Digitalia.



(hauteur sur l'abscisse réduite à 1/6), Chien m. de 7 Kg.

I. Normal. - II. après 16' de l'injection de 10 cc. de Digitalia

III. après la section d'un vague - IV. Immédiatement après la section de l'autre vague.

VI. EXPERIENCE.

Lapin de 3 kg. - Carotide gauche.

Heures	Pouls en 30"	Pression en mm. Hg.	OBSERVATIONS
14.30	126	102	
14.34	132	104	
14.37	132	104	
14.45	132	104	
16.46/16.49	—	—	Injection dans la jugulaire de 10 cc. de Digitalia.
16.50	126	104	
16.52	126	108/114	
16.56	42.60	158.156	
16.59	125	108	Vive agitation.
17.2	36	140	
17.10	36	50	Chute subite de la pression. On sectionne les pneumo- gastriques.
17.11	66	44	
17.15	60	30	
18.	—	—	Mort

VII. EXPERIENCE.

Chien de 7 kg. Carotide gauche.

Heures	Pouls en 30"	Pression en mm. Hg.	OBSERVATIONS
15.45	66	140	
16	66	140	
16.10	66	142	
16.25	66	140	
16.26	—	—	Injection de 10 cc. de Digitalia dans la jugulaire.
16.31	65	140	
16.33	48	140	
16.36	54	142	
16.40	54	140	
16.42	42	142	
16.44	42	138	
16.45	—	—	On coupe le vague gauche.
16.46	66	180	

Heures	Pouls en 30"	Pression en mm. Hg.	OBSERVATIONS
16.50	66	182	
17	68	178	
17.1	—	—	On coupe le vague droit, Agitation très vive.
17.1'30"	138	250-330	L'expérience doit être interrompue parce que l'augmentation énorme de la pression remplit de sang le tube manométrique.

Enfin, eu égard à l'influence vaso-constrictive des principes digitaliques, l'augmentation énorme de la pression artérielle que l'on observe après la section des pneumogastriques tend à démontrer l'existence — aux doses actives de *Digitalia* employées par Patta — d'une forte contraction des vaisseaux périphériques.

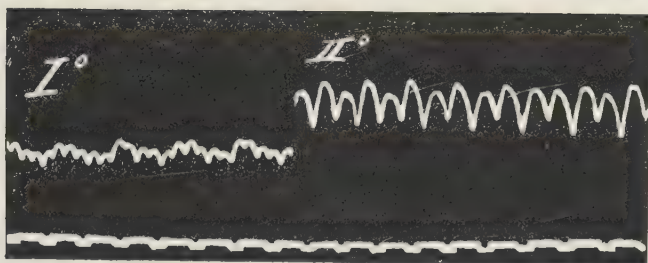
Cette influence vaso-constrictive est également partiellement démontrée par d'autres expériences exécutées sur des animaux anesthésiés avec du chloral à doses élevées et avec du chloroforme.

Je rapporte ci-dessous une de ces expériences, parfaitement semblable à 4 autres expériences, qui ont été faites dans les mêmes conditions.

VIII. EXPERIENCE.

Chien de Kg. 5.200. Carotide gauche. Anesthésie profonde par chloral (3 gr. en injection hypodermique).

Heures	Pouls en 30"	Pression en mm. Hg.	OBSERVATIONS
15.50	102	140	
16.5	108	136	
16.15	114	124	
16.35	108	102	
16.40	105	90	
16.41	—	—	Injection de 3 cc. de <i>Digitalia</i> dans la jugulaire.
16.50	96	94	
16.55	51	98	
17.10	54	104	
17.20	60	93	
17.32	60	93	



(hauteur de l'abscisse réduite à 1/5)

Chien de 6 kg. en profonde anesthésie par injection de gr. 3,5 de chloral hydraté.

I. - Tracé normal (pression abaissée dès le début de l'expérience à presque la moitié, de 130 à 70 mm.)

II. - 10' après l'injection de 3 cc. de Digitalia.

L'auteur résume de la manière suivante le résultat des recherches faites au sujet de la préparation « Digitalia »:

1) A doses non toxiques, on constate une élimination du Digitalia dans les 24 heures, d'une manière sûrement appréciable, à travers les reins.

2) Le Digitalia ne provoque pas, chez les animaux normaux, une action diurétique évidente.

3) On n'observe jamais chez les animaux, à la suite d'administration prolongée de Digitalia, de symptôme rappelant une action cumulative. Pour toute dose non toxique, même administrée pendant longtemps, on n'observe absolument aucun phénomène d'intolérance en général, et en particulier d'intolérance de l'appareil digestif.

4) L'action du Digitalia sur la circulation, chez les animaux normaux, ne se manifeste qu'avec des doses assez élevées, rapprochées des limites de la tolérance. Elle est surtout caractérisée, aussi bien chez la grenouille que chez les mammifères, par un fort et quelquefois énorme ralentissement des battements du cœur et par une augmentation de leur énergie. Chez les grenouilles, l'influence de

la préparation sur les pneumo-gastriques n'est pas démontrable, mais elle est au contraire très évidente chez les mammifères (et spécialement chez le chien), au point que le ralentissement du pouls par Digitalia doit être attribué, le plus souvent, à une action excitante de la préparation sur l'innervation inhibitoire du cœur.

5) La pression artérielle augmente pendant la période de grand ralentissement avec renforcement du pouls; cependant, cette augmentation peut manquer dans certains cas, malgré la présence de modifications du rythme et de l'énergie cardiaque. Aux doses actives sur les animaux normaux, on ne peut exclure l'existence d'une forte vasoconstriction périphérique.

6) Chez les animaux à fonctionnement de la circulation expérimentalement altéré au moyen de drogues anesthésiantes (chloral), le Digitalia se montre énergiquement actif, spécialement sur le pouls, à doses inférieures à celles qui sont efficaces sur les animaux à l'état normal.

7) En se basant sur les recherches pharmacologiques (spécialement sur le dosage physiologique de l'activité sur le cœur de grenouille) en comparaison des données que l'on possède sur la posologie des principes digitaliques, on peut dire que, chez l'homme affecté de maladies cardiovasculaires, les doses de Digitalia actives doivent être de 1/2 à 3 ou 4 cc. par jour. Pour les raisons amplement exposées dans les pages précédentes, on doit cependant considérer que seule l'observation directe sur l'homme pourra permettre de fixer d'une manière sûre la posologie spéciale de la nouvelle préparation digitalique, posologie dont j'ai déjà déterminé les points fondamentaux par le procédé pharmacologique.

En 1918, j'ai voulu demander encore une fois le contrôle officiel d'une autorité scientifique en matière pharmacologique, au sujet de l'activité du Digitalia et de son degré de tolérance.

Je m'adressai alors au Prof. Ganassini, professeur à l'Université de Pavie.

Je rapporte donc ci-dessous toutes ses expériences, qu'il a exposées dans une relation en date 27 septembre 1918.

Grenouille de 39 gr. (cœur à découvert). On injecte dans le sac lymphatique dorsal 5 cc. de solution.

Avant l'injection,	pouls en 60"	. . .	62
10 minutes après l'injection			57
20 » » »			51
30 » » »			47
40 » » »		40	systole plus forte
50 » » »			37
60 » » »			35
70 » » »			32
80 » » »		28	battement faible
90 » » »		23	

Le battement du cœur devient de plus en plus faible, les pulsations continuent à diminuer et le cœur s'arrête au bout de 3 heures et demie.

Grenouille 29 gr. (cœur à découvert).

Pouls en 60"		63
10 minutes après l'injection de 5 cc. sol.		52 systoles renforcées
20 » » » »		48
30 » » » »		44
40 » » » »		41 pauses cardiaques
50 » » » »		38 convulsions
60 » » » »		33 longues pauses
70 » » » »		31 » »
80 » » » »		29 battement faible
90 » » » »		29 » »
100 » » » »		28 » très faible
110 » » » »		27 » »
120 » » » »		25 » »
140 » » » »		24 longues pauses
150 » » » »		24 » »
160 » » » »		20 pauses très longues
170 » » » »		19 » » »
180 » » » »		arrêt du coeur.

L'arrêt du cœur a donc eu lieu après plus de trois heures.

Grenouille 32 gr. (cœur à découvert):

Pouls en 60"		52	
10 minutes après l'injection de 5 cc. sol.		53	
20	»	»	48 systoles renforcées
30	»	»	42 pauses cardiaques
40	»	»	40 battement faible
50	»	»	36 battement tr. faible
60	»	»	34 » »
70	»	»	30 pauses longues
80	»	»	28
90	»	»	24 Battement très faible
100	»	»	24 » » »
110	»	»	20 » » »
120	»	»	arrêt du coeur.

L'arrêt du cœur a donc eu lieu après deux heures.

Grenouille 27 gr. (cœur à découvert).

Pouls en 60"		68	
10 minutes après l'injection de 5 cc. sol.		43	
20	»	»	38 systoles renforcées
30	»	»	30 battement faible
40	»	»	22 battement très faible
50	»	»	20 » » »
60	»	»	16 pouls très faible
70	»	»	15 » » »
80	»	»	15 » » »
90	»	»	14 longue pause
100	»	»	12 » »
110	»	»	arrêt du cœur.

L'arrêt du cœur a donc eu lieu après 1 heure 50.

Grenouille 29 gr. (cœur à découvert).

Pouls en 60"		54	
10 minutes après l'injection de 5 cc. sol.		52	
20	»	»	48 systoles renforcées
30	»	»	42 pauses
40	»	»	35 battement faible
50	»	»	33 » »
60	»	»	32 battement très faible
70	»	»	30
80	»	»	26 battement très faible
90	»	»	24 » » »
100	»	»	23 » » »
120	»	»	22 pauses très longues
130	»	»	18 battement extrêm. faib.
140	»	»	18 » » »
150	»	»	15 » » »
160	»	»	14 » » »
170	»	»	13 » » »
180	»	»	arrêt du cœur.

L'arrêt du cœur a donc eu lieu après 3 heures.

Expériences sur les chiens.

A un chien mâle du poids de 9 kilogr., on injecta pendant deux jours de suite 3 cc. par jour de solution digitalique, puis 4 cc. chaque fois pendant deux jours, puis 5 cc. pendant 4 jours, puis 6 cc. pendant 4 jours, puis, pendant les trois jours suivants, on injecta 7, 8 et 10 cc. de solution par jour.

Or pendant ces 15 jours d'expérience, et après avoir injecté au chien 83 cc. en tout de solution digitalique, on ne constata pas le moindre trouble. On remarqua seulement que les injections étaient très douloureuses. Le chien ne diminua pas de poids.

A un autre chien mâle du poids de 5 kilogr. on injecta pendant deux jours 3 cc. de solution, puis 4 cc. pendant 4 jours, puis 5 cc. pendant 4 jours, puis 6 cc. pendant 2 jours, puis 7 cc. pendant deux jours, et enfin 8 cc. le jour suivant.

Pendant ces 15 jours d'expérience, on injecta donc au chien 76 cc. en tout de solution digitalique, sans que l'animal présentât le moindre trouble.

Dans ce cas également, on remarqua seulement que les injections étaient très douloureuses, car le chien réagissait énergiquement.

A deux petits chiens, on introduisit dans l'estomac au moyen de la sonde, à l'un 10 cc. et à l'autre 20 cc. de solution digitalique. Les animaux n'eurent ni vomissements, ni diarrhée, et restèrent en parfaite santé.

En conclusion, on peut dire que la solution digitalique dont il est question présente à peu près le même degré d'activité pharmacologique que les précédentes, n'a aucune action cumulative et n'est irritante ni pour l'estomac ni pour les intestins.

L'unique inconvénient léger que l'on doit remarquer est que les injections sont très douloureuses.

En 1919, je m'adressai à l'illustre Prof. Filippi, de l'Université de Camerino, à qui j'envoyai une certaine quantité de Digitalia (toujours titré à 0,4 mill. par centimètre cube) et je le priai d'exécuter (à titre de confirmation de tout ce que j'affirmais) des expériences propres à démontrer que cette solution contient les principes glucosidiques de la digitale, et qu'elle ne provoque en outre aucun phénomène d'intolérance et d'accumulation.

Voici ce qu'écrivit à ce sujet le Prof. Filippi.

« Avant de commencer des expériences pharmacologiques avec votre Digitalia j'ai pensé à étudier le problème sous son aspect chimique.

« J'ai fait évaporer un peu du produit au bain-marie, jusqu'à en chasser presque toute l'eau, et j'obtins un résidu glycérique, manifestement coloré.

« J'épuisai alors ce résidu avec de l'éther, dans lequel la glycérine est insoluble, et je pratiquai 5 épuisements successifs.

« Le résidu de la distillation par l'éther fut une substance pulvérulente jaune-vert qui, traitée (en partie) avec des acides minéraux dilués longuement dans un appareil à réfrigérant ascendant, fournit un liquide qui, traité avec de la liqueur de Fehling à chaud, donna une réduction manifeste.

« Il n'existait donc aucun doute qu'il s'agissait d'un ou plusieurs glucosides.

« D'autre part, ayant observé par des essais physiologiques l'action caractéristique digitalique, je voulus voir de quel principe il s'agissait.

« Je pris le résidu de glucosides ou glucosides isolés, j'y ajoutai de l'acide sulfurique concentré, je le mis en présence de vapeurs de brome et j'obtins : une coloration verte au début, puis vert-brun, puis rouge-brun ; en soufflant sur la capsule, je voyais reparaître la couleur verte du début. J'ajoutai alors prudemment de l'eau et j'eus la production d'une *couleur vert émeraude très intense et durable*.

« Je dois donc en conclure que, le liquide que j'ai examiné, c'est-à-dire le Digitalia, ne contient pas seulement de la digitoxine, mais un mélange de plusieurs alcaloïdes de la digitale et probablement: digitaline, digitaléine, digitonine. »

Cette lettre était accompagnée d'une relation claire (que je ne transcris pas pour ne pas dépasser les limites qui me sont imposées pour ce travail) concernant les résultats des expériences faites sur des grenouilles, des lapins et des chiens, et qui se terminait par la déclaration suivante:

« A la suite de ces recherches, je me sens autorisé à conclure que le Digitalia est une solution des divers principes actifs de la digitale au titre de 0,04 % de digitoxine, d'effet prompt et sûr, bien toléré même en cas de cures prolongées, tant par voie buccale que par injections hypodermiques, et qui ne donne absolument lieu à aucun phénomène d'accumulation ».



CHAPITRE VII.

Observations Cliniques.

Après avoir exposé les expériences pharmacologiques, je crois utile de transcrire, bien qu'elles ne rentrent pas dans le cadre de la science pharmaceutique, les observations cliniques suivantes; car c'est seulement après de semblables observations qu'un produit peut acquérir le droit de cité en thérapeutique.

M. M. les Docteurs M. Micheli et G. Greco ont expérimenté la préparation sous la direction du Prof. Bonardi, médecin en chef de l'hôpital Majeur à Milan.

Ils ont employé et emploient encore dans leur service le « Digitalia » par voie *intraveineuse*, *hypodermique* et *buccale*.

Les auteurs n'hésitent cependant pas à déclarer que les résultats les plus brillants ont été obtenus par voie intraveineuse.

Les cas traités sont nombreux — déclarent les auteurs — et comprennent toutes les différentes espèces de cardiopathies. Ils ont cependant expérimenté de préférence sur les cas de cardiopathies artérielles, où l'on obtient le plus difficilement des améliorations. L'examen de plusieurs tracés rapportés ci-joint montre la prédominance des formes myocardiques interstitielles d'origine artériosclérotique avec arythmie, inégalités, bigéminisme, pouls alternant, etc., compliquées ou non d'athérome aortique avec syndrome de Hogdson et sclérose rénale,

Les doses administrées, tant par voie hypodermique que par voie intraveineuse, furent de cmc. 1,1 de « Digitalia », correspondant à 4 décimilligrammes de digitoxine soluble, et par voie buccale LX gouttes par jour en trois réprises de XX gouttes chaque fois. Les injections intraveineuses, pratiquées, selon toutes les règles de l'aseptie, au pli du coude, ne donnèrent jamais lieu au moindre accident. L'administration buccale n'a jamais provoqué aucun phénomène d'intolérance gastro-intestinale, bien que plusieurs patients aient pris le « Digitalia » pendant plus d'un mois de suite.

Les auteurs déclarent que *« de quelque manière qu'ait été prescrit le « Digitalia », on ne constata jamais d'action cumulative »*.

Cas examinés.

Les auteurs disent que tout d'abord, aussitôt l'entrée des malades à l'hôpital, on leur ordonnait le drastique ordinaire (eau-de-vie allemande) et on les mettait ensuite au régime lacté jusqu'à amélioration sensible. La pression artérielle fut toujours prise au même bras (droit) avec l'appareil Riva-Rocci à manchon étroit et au niveau des oreillettes.

1° cas. — M. A., 60 ans, paysan.

Entre à l'hôpital le 13-10-1913. Il a déjà été plusieurs fois à l'hôpital, toujours pour la cause qui l'y conduit encore cette fois.

Il présente le type classique de l'asystolique: cyanose du visage, gonflement des jugulaires qui présentent des battements énergiques visibles au cou, orthopnée, oedèmes aux membres inférieurs et au scrotum, avec signes d'épanchement péritonéal. La pointe bat au 6° espace, sur la ligne axillaire antérieure D-T cm. 15 D-O cm. 17 1/2. Phénomènes de congestion viscérale (foie, poumons). Pouls aryth-

mique, inégal, avec de véritables pauses et intermit-
tences au pouls radial réduisant de beaucoup à la palpa-
tion le nombre des battements du cœur, que l'auscultation
permet cependant d'évaluer au nombre de 108 par minute.
P-A 220.

Urines: 1018, sédimenteuses par urate — rougeâtres
— Albumine, présence. — Glucose, absence. — Indican, sca-
tol. — Urobiline, traces. — Sédiment: pas de cylindres
rénaux, pas d'épithélium, globules sanguins en nombre dis-
cret, masses uriques et véritables cristaux d'acide urique,
urates amorphes. Quantité: cc. 800.

Diagnostic: *artériosclérose diffuse à la période athéro-
masique. Myocardite interstitielle avec phénomènes de gran-
de insuffisance myocardique.* Vingt quatre heures après
la première injection intraveineuse, le pouls est descendu
à 68, l'arythmie est moins accentuée, forte diminution de
la dyspnée, diurèse plus abondante, au point que le jour
suivant on assiste à une véritable débâcle urinaire, soit:
cc. 3900 avec 1006 de P. S., traces minimales d'albumine,
chlorures très abondants.

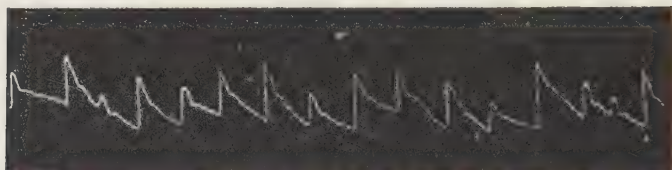
Les oedèmes des membres inférieurs et du scrotum sont
en forte diminution.

Le 18/10, la dyspnée a presque complètement disparu,
l'oedème est résorbé (en effet, la proportion des chlorures
se maintient très élevée), pouls 72, diurèse toujours active
environ cc. 2000 même pendant les jours suivants. La
pression artérielle, sauf une légère augmentation de 10
à 15 millimètres de Hg. immédiatement après (10' à 15')
l'injection intraveineuse et de 3/4 d'heure à une heure
après l'injection hypodermique se maintient toujours à
200 millim. environ.

20ème jour. On commence, vu les effets bienfaisants
constatés, le traitement par voie buccale: LX gouttes de Di-
gitaria en deux fois.

Le pouls avait entre temps pris un caractère alternant,
tout en restant arythmique. En effet, les systoles qui par
leur faiblesse ne pouvaient arriver au pouls radial (systo-

les avortées) se sentent maintenant fort bien, comme on le voit d'après le tracé suivant.



graphique se rapportant au 1 cas

La dyspnée a totalement disparu, au point que le malade peut rester couché avec un seul oreiller et reposer toute la nuit.

Il sort de l'hôpital le 2 novembre, dans un état tout à fait satisfaisant.

2ème cas. — R. E., 62 ans, paysan.

Entré le 16 octobre 1913. Il est en proie à de la dyspnée, crise de palpitations, toux rebelle, oedème des membres inférieurs.

La pointe bat sous la sixième côte, entre la ligne mamelonnaire et la ligne axillaire antérieure. DT 14 1/2 - DO 15 1/2, double souffle à la base, pulsation aortique visible au cou soulèvement énergique des sous-clavières. Pouls nettement arythmique, 94, PA 175.

Urines: 1012 — Acide — Albumine, traces. — Glucose, absence. — Indican, présence. — Urobiline, absence. — Sédiment, nombreux cristaux de phosphate neutre de calcium et d'acide urique. Quantité: cc. 600.

Diagnostic: *Artériosclérose diffuse sénile. Aortite et syndrome clinique de Hodgson (rétrécissement et insuffisance aortique artérielle descendante).*

Le 18 même mois, c'est-à-dire après seulement deux injections intraveineuses de « Digitalia », on constate que l'arythmie est réduite, la diurèse est devenue plus abondante, l'oedème est diminué, la dyspnée est moins accentuée.

Après la troisième injection, l'arythmie disparaît complètement, le pouls est à 72, la PA 178 millim., la diurèse d'environ 1800 cc. Vu le résultat obtenu, on ne croit pas nécessaire de prolonger la période hypodermique et l'on administre alors les gouttes de « Digitalia » pendant quelques jours encore. Entre temps, le malade n'est plus tourmenté par la dyspnée ni par les palpitations, la diurèse est toujours abondante, l'oedème a disparu.

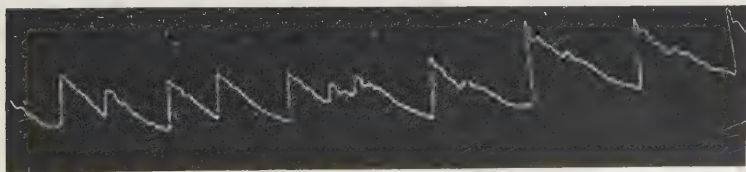
Un nouvel examen des urines donne les résultats suivants :

P. S. 1013. — Albumine, traces à peine sensibles — Chlorures, abondants. — Indican, absent. — Sédiment : toujours quelques cristaux de phosphate de calcium et d'acide urique. La quantité journalière est d'environ 1800 cc. Le malade sort le 15 novembre 1913. La cure digitale avait été suspendue depuis le 31 octobre.

3ème cas. — B. F., 31 ans. Tanneur. Entré le 14 novembre 1913.

C'est un malade atteint de polyarthrite ancienne, récidivante, non syphilitique, fort buveur de vin et de liqueurs.

Etat asystolique (dyspnée, cyanose, oedème). La pointe bat au sixième espace, presque sur la ligne axillaire antérieure. DT 15 cm., DO 17 cm. bruit de galop, souffle au premier temps avec transmission axillaire, avec à la base, double souffle avec prédominance du souffle diastolique, phénomènes de congestion viscérale (foie gros, dur, hypostase pulmonaire). Pouls à 96, arythmie inégale avec de véritables pauses. PA 210.



graphique se rapportant au III cas

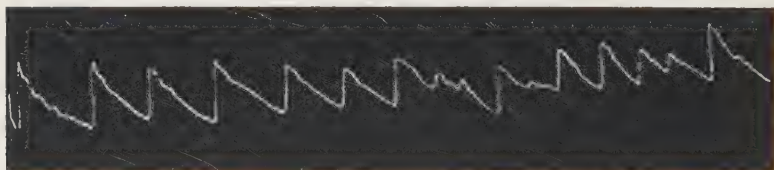
Urines : 1024, troubles, acides, rougeâtres, sédimenteuses. Albumine, présente 0,75 à 1 à l'Esbach. - Glucose,

absence. - Indican, présence. - Urobiline, traces évidentes. Sédiment: Cylindres hyalino-granuleux, on ne voit aucun élément rénal. Globules sanguins avec prédominance des hématies, urates en masses uriques amorphes.

Diagnostic: *Insuffisance mitrale (séquelle d'endocardite rhumatismale). Artériosclérose cardiorénale. Aortite avec syndrome de Hogdson. Stase viscérale par insuffisance myocardique.*

Après la première injection, on constate une augmentation de la pression artérielle, qui dans ce cas atteint 20 mm. de Hg., mais descend cependant, 45 minutes après, au-dessous des 210 primitifs, c'est-à-dire à 195 mm. Le pouls passe de 96 à 66, et les urines de 800 cc. à 1200 cc. (Il est à noter cependant que le malade n'a pas recueilli toutes les urines).

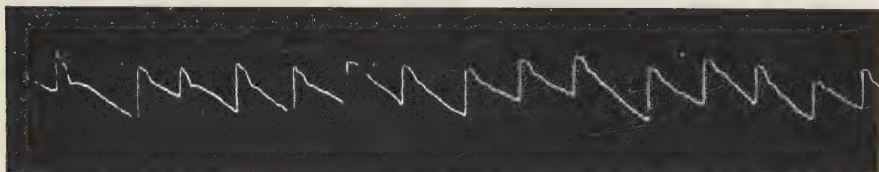
Le 17, le malade a le pouls mieux frappé; on perçoit toutes les pulsations radiales, qui coïncident comme nombre aux contractions du V. G.; il y a cependant encore de l'arythmie et des inégalités.



graphique se rapportant au III cas

L'oedème a presque complètement disparu. A l'examen objectif, on note une bonne réduction du DT, presque 1 1/2 cm., et la pointe du cœur ne bat plus nettement sur la ligne axillaire, mais entre la ligne mamelonnaire et la ligne axillaire, le volume du foie est réduit. La diurèse persiste à environ 1500 cc. et l'albumine se réduit à l'Esbach de 0,75 pour mille à 0,30 pour mille. Après la troisième injection, la pression artérielle, prise après la période ordinaire d'hypertension, se maintient à environ 180 mm.

Le malade couche sur le dos et dort toute la nuit il n'a plus de dyspnée, ni de palpitations, il se promène dans la salle. L'appétit et la digestion sont normaux; on met alors le malade à un régime plus abondant (811 simple) et on lui permet de quitter le lit. Il sort du service le 28 novembre. Les urines ont un P. S. de 1013 avec traces d'albumine. On ne constate au microscope ni cylindres, ni épithéliums rénaux. L'état du pouls, comme on le voit d'après le tracé suivant, est suffisamment rythmique et égal.



graphique se rapportant au III cas

4ème cas. — O. F., commis, 35 ans. Entré le 23 novembre 1913.

Récidive de rhumatisme articulaire aigu.

Décubitus à demi normal, cyanose des pommettes, dyspnée, céphalée avec sensation de battement, carotides bondissantes, pouls capillaire, frémissement systolique au niveau des vaisseaux du cou.

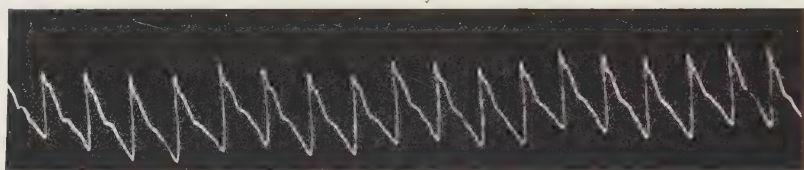
La pointe bat sous la sixième côte (espaces amples), on note des pulsations au V° et VI° espace et des retraits indubitablement systoliques dans la région de la pointe. Souffle présystolique avec premier bruit sec et souffle systolique avec transmission axillaire à la pointe, et à la base double souffle systolique, âpre, bref, que l'on perçoit au niveau des vaisseaux, et diastolique plus doux, aspiratif, à intensité maximum sur l'appendice xyphoïde. Hypertrophie auriculaire gauche avec DT cm. 13 1/2 et DO cm. 15 1/2.

Pouls rapide, égal, rythmique à 120, PA 220.

Rares phénomènes de stase viscérale.

Urine: 1024 — Albumine abondante à l'Esbach 3 pour

mille. Quantité 1500. Sédiment: Nombreux cylindres hyalins et hyalinogranuleux — épithéliums rénaux — globules sanguins.



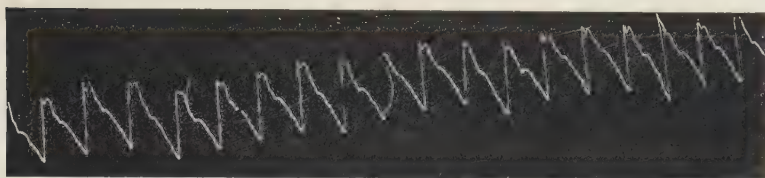
graphique se rapportant au IV cas

Diagnostic: *Récidive de rhumatisme polyarticulaire avec séquelles d'endopéricardite. Endocardite mitrale et aortique avec double lésion mitrale et aortique. Hypertrophie et dilatation du cœur à un degré élevé. Faible hépatomégalie. Néphrite interstitielle chronique.*

Le seul traitement par le « Digitalia » par voie buccale, LX gouttes par jour, fit rapidement améliorer son état. L'albumine à l'Esbach descendit de 3 % à 0,75 %; la diurèse se maintint toujours à environ 3000 cc.; les pulsations varièrent aux environs de 90 à la minute; le sédiment urinaire présente de rares cylindres hyalins et quelques leucocytes. La dyspnée et la céphalée avec sensation de battement qui tourmentaient le patient subissent une forte réduction. Ayant administré de l'iodure de potassium pour agir éventuellement sur les lésions endopéricarditiques, et le malade accusant d'autre part de l'insomnie avec malaise général et palpitations, on suspendit l'administration du Digitalia, le soupçonnant de causer ce que l'on croyait être des phénomènes d'intolérance et des manifestations d'action cumulative.

Les troubles ayant continué après la suspension du Digitalia, il est évident que l'on devait penser à les attribuer à de l'iodisme. Après l'administration d'un purgatif et la suspension de tout médicament, le pouls atteignit 130 pulsations avec réapparition insistante de la céphalée et la dyspnée reparut. Cet état de choses dura pendant 3 ou 4

jours. Le 15, on décida de faire une injection intraveineuse de Digitalia; avant l'injection, la pression artérielle était de 200 et le pouls arrivait à 106; une heure après, la PA se réduisit à 190 mm. et le pouls descendit à 88. On continua pendant trois jours à pratiquer l'injection intraveineuse. Le pouls et la tension artérielle se maintinrent stationnaires.



graphique se rapportant au IV cas

Les urines furent toujours d'environ 3000 cc. et l'albumine à l'Esbach 0,75 pour mille. Les cylindres toujours rares, malgré la centrifugation électrique prolongée, rares également les globules sanguins, limités à quelques leucocytes. Actuellement, le malade se lève; il dort tranquillement toute la nuit, il n'a plus de céphalalgie et il sortira dans quelques jours.

Nous ne voulons pas, pour éviter d'ennuyer le lecteur, continuer l'exposé aride de faits semblables à ceux que nous citons plus haut.

Nous concluons donc en disant que les recherches cliniques et expérimentales ont largement prouvé l'efficacité, la rapidité et la constance d'action de même que l'innocuité et la tolérance absolue de la digitoxine soluble connue sous le nom de Digitalia.



CONCLUSIONS

D'après les essais pharmacologiques et cliniques que j'ai donnés plus haut, il me semble résulter clairement :

1) que la méthode que j'ai décrite permet d'extraire des feuilles de digitale tous les éléments actifs (du moins en l'état actuel de nos connaissances sur la drogue) qui font de cette scrofulariacée le premier des médicaments du cœur.

2) que si le Digitalia ne produit pas rigoureusement tous les effets de la drogue elle-même, il n'a du moins aucun des graves inconvénients qu'elle présente (accumulation et intolérance).

Il me semble donc que l'administration de la drogue a fait ainsi un grand progrès.



BIBLIOGRAPHIE

1845.

- E. HOMOLLE et T. A. QUEVENNE. — *Mémoires sur la Digitaline et la digitale*. — Journal de Pharmacie et de Chimie. VII. 57.

1854.

- E. HOMOLLE et T. A. QUEVENNE. — *Mémoires sur la Digitaline et la Digitale*. — Archives de Physiologie, de Thérap. et d'Hyg. — (Paris - Baillière) p. 343.

1874.

- G. A. NATIVELLE — *Découverte de la digitaline cristallisée*. — Journal de Pharmacie et de Chim. S. IV, t. XX, 81-87.

1875.

- O. SCHMIEDEBERG. — *Untersuchungen über die pharmacologisch wirksamen Bestandtheile der Digitalis purpurea*. — Arch. f. esp. Pathol. und Pharmacol. III, 16-43.

1885.

- PH. LAFON. — *Sur une nouvelle réaction de la digitaline*. — Compt. R. Acad. Sc. C. 1463-25.

1891.

- E. FERRAND. — *Aide mémoire de Pharmacie*. — 5^e édition p. 272 (J. B. Baillière & Fils, Paris).

1893.

- H. KILIANI. — *Digitalinum verum*. — Arch. f. pharmacie. Vol. 230, p. 250.

1896.

- STRAHLER (de Berlin) — *Ueber Folia Digitalis*. — Thérapeut Monatsh. X p. 321-323.

1898.

- H. KILIANI. — *Ueber digitoxin und digitalin*. — Berichte der ch. Gesell. XXXI, 2454-2464.

1903.

- C. FOKE. — *Die physiologische Wertbestimmung der digitalisblätter*. — Arch. der Pharm. 670-81. - Journal de Pharm. et Chimie. II, 24-25.
— *Zur Digitalisprüfung am Froschherzen ins besondere zur wechselnden Widerstandsfähigkeit der Temporarien gegen Digitalis*. — Zeitsch. f. exp. Pathol. und. Therap. IX, 97.

1906.

- I. LÖWY (de Prague) — *Ueber die Bedeutung der Reaktion des Digitalis infuses für seine Wirksamkeit*. — Wiener Klin. Wochenschr. N. 39. - Therap. Monatsch. (1907), XXI-213.
M. CLOETTA u. F. FISCHER. — *Ueber des Werhalten des Digitoxins im Organismus*. — Arch. für exp. Path. und Pharm. LIV-294.

1907.

- C. FOKE. — Mediz. klin. N. 17.
Therap. Monatsh XXI, 334.
STEPP. — Mediz. klin. N. 20.
Therap. Monatsh XXI, 334.

1908.

- Codex Medicamentarius*. — Paris.

1910.

- I. CHEVALIER. — *Recherches pharmacologiques sur la digitale*. — Bulletin des sciences pharmacologiques. XVII, p. 132.
O. SCHMIEDEBERG. — *Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von Digitalis purpurea*. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Volume LXII, pag. 305.

1911.

- PIERO GIACOSA — *Studi sui farmaci del gruppo della digitale*. — Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino. Anno LXXIV. Serie IV. Vol. 17, p. 372, p. 373, p. 377, p. 381, p. 382.
A. HOLSTE. — *Über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der Blätter von Digitalis purpurea*. — Arch. für exp. Path. u. Pharmakol. LXVI, p. 160-170.

1912.

- KRAFT. — *Die glukoside der Blätter der Digitalis purpurea*. — Arch. des Pharm. CCL. 118-41.
Nos préparations galéniques et leurs applications thérapeutiques. — Bulletin des travaux du Laboratoire pharmaceutique de Dausse aîné. — 78^e année. Fasc. 2, p. 49-135.
P. GIACOSA. — *Nuove osservazioni sui farmaci digitalici*. — Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino. Parte 2^a, p. 162.

1913.

- M. A. GORIS. — *La stabilisation des végétaux. Ses conséquences. Son avenir*. — Presse Médicale du 2 juillet N. 54, p. 4, 5, 8.
W. MARTINDALE. — *Digitalis Assay*. — Lewis, Londres.
A. PATTA. — *Ricerche farmacologiche intorno ad un nuovo preparato digitalico*. — Archivio di Farmacologia sperimentale e scienze affini. — Anno XII, Vol. XV, p. 5.

1914.

- G. M. PICCININI. — *Un po' di luce farmacognostica intorno ai prodotti farmaceutici della digitale*. — Archivio di Farmacognosia e Scienze affini. — Fasc. 6-7, p. 9, 14, 15, 16, 17.

1920.

Farmacopea Ufficiale del Regno d'Italia, IV edizione (F. U. I. IV.).

1921.

- A. ASTRUC. — *Traité de Pharmacie galénique*. — Tome II, p. 747.

1922.

- M. GUARDABASSI. — *Sopra un nuovo metodo di preparazione dell'infuso di foglie di digitale*. — p. 5 et suiv. (Unione Tipografica Cooperativa).

1924.

- CORONEDI. — *Compendio di Farmacologia e di Farmacoterapia*. — p. 204, 211. (Casa Editrice Dott. Francesco Vallardi, Milan).
FILIPPI — *I succedanei*. — Trattato di Farmacoterapia pratica, p. 208. (Soc. Editrice Franc. Vallardi, Milan).
-



TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE	page 7
CHAP. I ^{er} — La Digitale. Son action pharmacologique et thérapeutique. Ses préparations pharmaceutiques. Digitalines du commerce	» 15
CHAP. II. — Etudes sur les constituants chimiques ou glucosides de Digitalis purpurea	» 25
CHAP. III. — Critérium de la toxicité	» 37
CHAP. IV. — Différentes méthodes d'extraction des éléments actifs de la digitale. Intraits. Energétènes. Soterii. Critique.	» 47
CHAP. V. — Description de ma méthode	» 59
CHAP. VI. — Expériences pharmacologiques et physiologiques	» 67
CHAP. VII. — Observations cliniques	» 93
CONCLUSIONS	» 103
BIBLIOGRAPHIE	» 105

Vu et bon à imprimer :

Nancy, le 25 Mai 1925.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE,

L. BRUNTZ.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 26 Mai 1925

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,

CH. ADAM,

Membre de l'Institut.

